

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE MEDICINA HUMANA



**EOSINOPENIA COMPARADA CON PROTEÍNA C REACTIVA COMO
MARCADOR INFECCIOSO EN RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS.
HOSPITAL VÍCTOR LAZARTE ECHEGARAY. 2014-2015**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE:
MÉDICO CIRUJANO**

AUTOR:

JOHAN JOSEF ROJAS ROJAS

ASESOR:

DR. IVAN TEODORO ANTONIO FLORES ALEGRIA

TRUJILLO-PERÚ

2016

MIEMBROS DEL JURADO

PRESIDENTE: DR. RENE AUGUSTO ALCÁNTARA ASCÓN

SECRETARIO: DR. MARIO ANTONIO OLIVENCIA QUIÑONES

VOCAL: DR. LEONCIO VENEGAS SAAVEDRA

ASESOR

DR. IVAN TEODORO ANTONIO FLORES ALEGRIA

AGRADECIMIENTO

A Dios gracias por haberme permitido
cumplir las metas trazadas hasta
ahora, por su inmenso amor y bendiciones.

A mis padres, Aida Rojas y Filiberto Rojas,
por su amor y cariño incondicional, siempre apoyándome,
todas las metas y logros son también de ustedes,
porque en su inmenso amor vieron su origen

A mis hermanos Alexandra y Joe por ser amigos,
aliados, cómplices, su comprensión y su ayuda para
alcanzar mis metas. Gracias a mi asesor Iván Flores
Alegría por ser amigo, mentor y guía. Y a esa persona
tan especial que con su felicidad y su sonrisa todo es mejor.

DEDICATORIA

A Dios por darme la oportunidad de tener una familia tan hermosa llena de amor guiada por mis padres de quienes con su esfuerzo y apoyo logran inspirarme para fortalecerme y seguir sus enseñanzas tanto en mi vida personal y académica.

Además a hermanos quienes siempre confiaron en mí y han compartido conmigo los momentos más difíciles y salir adelante juntos.

GRACIAS

INDICE

	<i>Página</i>
RESUMEN	7
ABSTRACT	8
INTRODUCCION	9
MATERIAL Y MÉTODOS	18
RESULTADOS	24
DISCUSIÓN	32
CONCLUSIONES	37
RECOMENDACIONES	38
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
ANEXOS	44

RESUMEN

Se realiza un estudio sobre el valor de la Eosinopenia y la Proteína C Reactiva como marcadores infecciosos en gestantes con ruptura prematura de membranas.

Objetivos: Determinar si existe asociación entre la Eosinopenia y la Proteína C Reactiva como marcadores infecciosos en ruptura prematura de membranas.

Materiales y métodos: Se llevó a cabo un estudio de tipo analítico, observacional, transversal, de prueba diagnóstica, en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray, servicio de ginecología y obstetricia. La población de estudio estuvo constituida por 72 gestantes con ruptura prematura de membranas, divididos en dos grupos, en casos aquellos que presentan infección y en controles aquellos que no presentan infección.

Resultados: Relaciona el análisis de las medias y la desviación estándar del conteo de eosinofilos en los pacientes infectados, demostrando que desde la primera muestra tomada en el primer día de hospitalización, muestra que las pacientes gestantes muestran un mayor conteo de eosinofilos ($M=171,25$ $DE= 51,187$) y una vez producida la presencia de infección el conteo disminuye ($M=29,58$ $DE= 24,756$ $t(23)= 12,865$, $p<0,05$, $r=0,93$). Con respecto al valor de la Proteína C Reactiva en las gestantes sin infección se encontró un valor menor ($M=0,4429$ $DE= 0,39939$) y una vez producida la presencia de infección el valor de este marcador sérico aumenta ($M=8,7596$ $DE= 15,28702$ $t(23)= -2,710$, $p<0,05$, $r=0,49$).

Conclusiones: No existe diferencia entre el uso de la Eosinopenia y la Proteína C Reactiva como marcadores infecciosos en gestantes con ruptura prematura de membranas para predecir la presencia de infección intraamniótica.

Palabras clave: Eosinopenia, PCR, Ruptura prematura de membranas, biomarcadores.

ABSTRACT

A study on the value of Eosinopenia and C Reactive Protein as infectious markers in pregnant women with premature rupture of membranes is performed.

Objectives: Determine the association between Eosinopenia and C-reactive protein as an infectious markers in premature rupture of membranes.

Materials and Methods: A study of analytical, observational, cross-sectional type and diagnostic test was held, in Victor Lazarte Echegaray Hospital, department of Gynecology and Obstetrics. The study population consisted of 72 pregnant women with premature rupture of membranes divided in two groups, those with infection (cases group) and those without infection (controls group).

Results: Related analysis the mean and standard deviation of eosinophil count in infected patients, demonstrating that from the first sample taken on the first day of hospitalization, shows that pregnant patients show increased eosinophil count ($M = 171.25$ $DE = 51.187$) and once produced the presence of infection count decreases ($M = 29,58$ $DE = 24.756$ $t(23) = 12.865$, $p < 0.05$, $r = 0.93$). With regard to the value of C-reactive protein in infected pregnant women without a lower value was found ($M = 0.4429$ $DE = 0.39939$) and once produced the presence of infection the value of this serum marker increases ($M = 8,7596$ $DE = 15.28702$ $t(23) = -2.710$, $p < 0.05$, $r = 0.49$).

Conclusions: There is no difference between the use of Eosinopenia and C-Reactive Protein, as a infectious markers in pregnant women with premature rupture of membranes, to predict the presence of intra-amniotic infection.

Keywords: Eosinopenia, PCR, premature rupture of membranes, biomarkers.

I. INTRODUCCION

1. Marco Teórico

Los nuevos biomarcadores podrían ser de máxima utilidad para actuar como herramientas de diagnóstico precoz, que nos informan sobre el estado real del paciente informando sobre la presenta infección y así facilitar la toma de decisiones ¹ Dentro de los diversos biomarcadores infecciosos tenemos la Proteína C-reactiva (PCR), el recuento de leucocitos y neutrófilos. Los leucocitos totales y recuento de neutrófilos se han utilizado históricamente como marcadores de infección de forma rutinaria ³. Pero no son los únicos biomarcadores, en los últimos 20 años la procalcitonina (PCT) ha sido identificada como un marcador de infección bacteriana confiable especialmente en niños con fiebre y en casos de sepsis neonatal ². Otro marcador descrito por primera vez en 1893 fue la reducción del conteo de eosinófilos en pacientes con infección aguda y se utilizó como un signo diagnóstico útil durante la primera década del siglo pasado, posteriormente se deja de utilizar, durante el año 2000 la eosinopenia se ha convertido una vez más en un marcador popular, aunque la mayor parte de estudios solo reportan su utilidad en pacientes adultos y pediátricos, pero no gestantes ^{2 4}.

La proteína C reactiva fue descrita inicialmente en 1930, cuando se reportó que del suero de pacientes críticos con diagnóstico de neumonía lobar, tenía la capacidad para precipitar una sustancia derivada del polisacárido C del *Streptococcus pneumoniae*, a la que se denominó fracción C ⁵. Además se observó que el suero de pacientes críticos producía una importante reacción de precipitación, pero cuya intensidad disminuía conforme el paciente se recuperaba. Sugirieron la posibilidad de utilizar esta reacción como un indicador o marcador de enfermedad. Asimismo, señalaron que esta reacción no era específica para casos de neumonía, sino que también se presentaba en pacientes con endocarditis bacteriana, fiebre reumática y en pacientes con infecciones por gram negativos ⁵. Posteriormente, se demostró que mencionado polisacárido no se derivaba de las bacterias sino del huésped, como resultado de cambios patológicos inducidos por la infección aguda por lo que a la proteína C reactiva se le denominó Proteína de Fase Aguda ⁵.

Posteriormente se reconoce que la proteína C reactiva es una proteína de fase aguda que se une a múltiples proteínas de la pared de los microorganismos para cumplir la función de opsonización ⁶. La proteína C reactiva se sintetiza principalmente en los hepatocitos, pero también en macrófagos alveolares, como respuesta a diversas citoquinas, principalmente IL-6 ⁵. La vida media de la proteína C reactiva es de aproximadamente de 19 horas y su secreción comienza a las cuatro a seis horas iniciado el estímulo, duplicándose cada ocho horas, con un pico a las 36 a 50 horas; otros autores refieren pico máximo a las 48 horas. Se eleva ante la presencia de cualquier evento inflamatorio, traumático y neoplásicos incluyendo la mayoría de las infecciones, el trauma y la cirugía, no es específica de patología alguna, en personas sanas se encuentra en pequeña cantidad en el plasma sanguíneo, valor normal < 0.6 mg/l ⁶.

Por otro lado la procalcitonina es conocida por ser el biomarcador más prometedor en casos de sepsis, es un marcador para pacientes en estado crítico por sepsis independientemente de la etiología, y es capaz de complementar datos clínicos. La medición de la concentración procalcitonina en plasma sigue siendo de costo elevado y en nuestro medio como en otros países con bajos ingresos no se utiliza de forma rutinaria ⁷. La procalcitonina se considera uno de los mejores biomarcadores ya que ha demostrado su utilidad para una gran variedad de enfermedades infecciosas. Se produce en respuesta a la endotoxina o mediadores liberados en respuesta a infecciones bacterianas (es decir, la interleucina -1b, factor de necrosis tumoral -A, y la IL-6) y fuertemente se correlaciona con la extensión y la gravedad de infecciones bacterianas. Los niveles de procalcitonina se elevan en respuesta a la infección bacteriana grave y se correlacionan los resultados con las puntuaciones de falla orgánica ^{7,8}.

Los eosinófilos son leucocitos multifuncionales involucrados en la iniciación y propagación de la respuesta inflamatoria desencadenada por diversos estímulos, con papeles diversos en el proceso inflamatorio o infeccioso tales como enfermedades parasitarias y alérgicas ^{9,10}. Los eosinófilos son células con gránulos esféricos y citoplasma ovoide, se diferencian a partir de células madre pluripotenciales de la médula ósea ^{9,10}. En la sangre periférica, la cantidad normal de eosinófilos van desde 1-3% de los leucocitos totales y un conteo en el límite superior de 350 células/mm³, la vida media en circulación oscila entre seis a doce horas ⁹. Su ciclo de vida es fuertemente regulada por los granulocitos, el factor estimulante de colonias, macrófagos, IL-3, IL-5 ¹⁰. La disminución del número eosinófilos en

sangre periférica es definida como eosinopenia. La Eosinopenia no es un concepto nuevo y varios estudios han demostrado una relación entre la infección e inflamación en este proceso ⁹.

La disminución del conteo de eosinófilos se debe a los niveles elevados de glucocorticoides y epinefrina. Además la disminución podría ser debido al rápido secuestro y la migración de eosinófilos circulantes al sitio de la infección. La migración está mediada por la producción de citoquinas y sustancias quimiotácticas, tales como C5a y fragmentos de fibrina que son liberados al torrente sanguíneo durante la inflamación aguda ². La Eosinopenia, per se, es muy rara y ha sido tradicionalmente asociada con fiebre entérica, además una disminución rápida y persistente en el número de eosinófilos circulantes es un aspecto distintivo de la respuesta fisiológica pero inespecífica ⁴. La eosinopenia se ha descrito en este contexto como un parámetro asociado con la infección en la literatura médica clásica, aunque su aceptación en la práctica clínica, especialmente en pacientes críticos, ha sido escasa¹.

Actualmente la eosinopenia se mostró como un marcador sensible y específico para la sepsis en unidad de cuidados intensivos (UCI). Además, hay estudios donde se reporta que la eosinopenia dura hasta unos pocos días después de iniciar la recuperación del paciente ¹⁰. Por lo tanto el uso de eosinopenia como factor pronóstico en el ingreso a UCI es de gran valor debido a su disponibilidad, bajo costo y mínimo demorar entre la toma de muestras y obtención de resultados. Su facilidad de aplicación contrasta con la complejidad de las diversas escalas y algoritmos utilizados actualmente ¹¹. Estudios reciente han encontrado a la eosinopenia es marcador preciso de infecciones del torrente sanguíneo en pacientes críticos pero a pesar de ello existe controversia si se debe instaurar su uso rutinario ³. Se utiliza recientemente para la predicción del pronóstico en pacientes adultos y pediátricos en UCI ¹⁰. Se sugiere que un aumento de los eosinófilos es posible indicador que la recuperación ha comenzado ¹⁰.

La rotura prematura de membranas se define como la solución de continuidad de la membrana corioamniótica antes del inicio del trabajo de parto ¹². Que se origina después de las 22 semanas de gestación ¹². Cuando la rotura prematura de membranas ocurre antes de la semana 37 es conocida como ruptura prematura pretérmino; la ruptura prematura de

membranas pretérmino se clasifica en pre viable (antes de la semana 23 de gestación), remota (entre la semana 24 y 32 de gestación) o cerca del término (entre la semana 33 y 36 de gestación) ¹³. La ruptura prematura de membrana puede ocasionar complicaciones maternas y fetales, se destacan la corioamnionitis, endometritis, aumento del índice de cesáreas, infecciones fetales y neonatales, hipoxia, deformaciones fetales, hipoplasia pulmonar y deformidades ortopédicas, por lo tanto la ruptura prematura de membranas es un problema en salud pública de importancia clínica y epidemiológica a nivel mundial debido al alto riesgo de complicaciones materno perinatal ¹³.

La incidencia de ruptura prematura de membranas es de aproximadamente 1 al 3% de todas las mujeres embarazadas. De los embarazos a pretérmino, 8-10% presentan ruptura prematura de membranas; de éstos, 60-70% comienzan trabajo de parto espontáneamente en un periodo de 24 horas y cerca del 95% lo hará en un periodo no mayor a 72 horas ^{14,15}. En España en el año 2006, un estudio realizado por López¹⁶ halló que el 8% de los partos presentaron ruptura prematura de membranas, en Cuba según un estudio realizado por Vásquez¹⁷ durante el año 2003 alcanza una incidencia de 17%, mientras que en el Hospital Santa Rosa de Lima durante el año 2010 se reportó una incidencia de 4% ¹⁸. Según datos estadísticos del Instituto Especializado Materno Perinatal del Perú tenemos que en el año 2004 la incidencia de ruptura prematura de membranas fue 10.70%, el año 2005 fue 9.22%, el año 2006 fue 7.84 % y el año 2007 fue 8.37%. En el informe emitido en febrero del 2012 por el sistema de información perinatal SIP2000 v2.0 en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna muestra un total de 59 casos de pacientes con ruptura prematura de membranas equivalente al 1.7% del total de los partos¹⁸. Mientras que en otras entidades se ha encontrado que la ruptura prematura de membranas es la principal complicación gestacional por la que las pacientes ingresan a emergencia con 7.85% de los ingresos en el año 2012 ¹⁵.

La exploración con especulo estéril es uno de los pasos más importantes para el diagnóstico de Ruptura prematura de membrana, logrando observarse la salida de líquido amniótico por el orificio cervical externo cuando la paciente realiza maniobra de valsalva, logrando diferenciar de la hidrorrea gravídica, vaginitis, aumento en la secreción vaginal e incontinencia urinaria¹⁹. Los hallazgos confirmatorios que deben buscarse durante esta exploración son la acumulación de líquido amniótico en el fondo de saco posterior y se debe realizar la prueba de nitrazina, la cual se basa en el hecho de que el pH del líquido amniótico

es un poco más alcalino (7.0 a 7.5) que las secreciones vaginales (4.5 a 5.5), lo cual tornará el papel con nitrazina en color azul al estar en contacto con el líquido amniótico¹⁹. Otra de las pruebas que pueden realizarse es la de la visualización de la arborización o formación de cristales en hehecho del líquido amniótico al secarse al aire. Se debe tener en consideración la posibilidad de obtener falsos positivos o falsos negativos en cada una de las pruebas mencionadas. Si no se encuentra líquido libre puede recurrirse a la maniobra de Válsala durante la exploración con el espejo o complementar los estudios con ecografía y buscar la presencia de oligoamnios¹⁹.

Los diferentes protocolos a seguir en la ruptura de membranas llevan a generar controversia. En principio, se adoptan dos posiciones: una conservadora, mediante la cual se trata de prolongar el embarazo si no está a término; y otra evacuadora, con el propósito de evitar las posibles infecciones maternas y fetales. El criterio conservador se enfrenta a una serie de problemas donde temor a la infección y los malos resultados obtenidos ante la conducta expectante que se seguía antiguamente, motivaron a cambios con tendencia intervencionista.²⁰ Una vez decidida la conducta, se establece control y vigilancia del bienestar materno y fetal con la paciente ingresada. El criterio en que se apoya la conducta obstétrica es flexible, en función de la edad gestacional y el grado de madurez fetal. Si la edad gestacional es mayor de 37 semanas y existe criterios de infección, se decide por finalizar el embarazo²⁰.

La corioamnionitis es la infección del líquido amniótico y las membranas que lo contienen; también se denomina infección intraamniótica o amnionitis y puede ir acompañado de ruptura prematura de membranas o con saco amniótico completo, siendo el primero más frecuente²¹. Se ha descrito que esta infección es polimicrobiana, se ha visto que más del 65% de cultivos positivos de líquido amniótico involucran a dos o más organismos²⁰. Los agentes microbiológicos que están involucrados son principalmente: *Ureaplasma urealyticum* en un 47%, el Estreptococo del grupo B en un 64%, *Gardnerella vaginalis* 28%, el *Streptococcus pneumoniae* 9% y el *Neisseria gonorrhoeae* 5,73%, además de *Haemophilus influenzae*, Estreptococo del grupo A, *Escherichia coli*, *Salmonella spp*, *Clostridium spp*, y Bacterioides. También se han encontrado virus hasta un 15% y los más prevalentes son los adenovirus, el CMV y el enterovirus; otros agentes también han sido involucrados como el hongo *Candida albicans* y parásitos como *Toxoplasma gondi*²². En cuanto a la vía de

contaminación de la cavidad amniótica y posteriormente del feto se ha descrito el ascenso desde la vagina al cuello uterino y posteriormente a la cavidad uterina como el principal mecanismo de infección, otras formas de infección son diseminación hematológica que cruza la placenta, siembra retrograda de la cavidad peritoneal e introducción accidental durante procedimientos invasivos²².

El diagnóstico de corioamnionitis es básicamente clínico y es una infección que se debe descartar en toda embarazada que presenta fiebre sin foco aparente, sobre todo si se sospecha o se conforma una ruptura prematura de membranas ²⁵. A pesar de que en un 80% de los casos el curso de la corioamnionitis es sub clínico y el diagnóstico se basa en la identificación de las complicaciones ²¹. El diagnóstico clínico de corioamnionitis se realiza mediante los criterios para corioamnionitis descritos por Gibbs, que son Temperatura axilar igual o mayor de 38°C, acompañada de 2 o más de los siguientes: sensibilidad uterina anormal, líquido amniótico purulento o con mal olor, taquicardia materna mayor a 100 latidos/minuto, taquicardia fetal mayor de 160 latidos/minuto, aumento de la contractibilidad uterina, leucocitosis >15000cel/mm³ y dolor pélvico ²¹.

El aumento de temperatura materna mayor de 38°C que ocurre después de la ruptura prematura de membranas es el inicio de la sospecha de un foco infeccioso a nivel intraamniótico, se han descrito otras causas de fiebre pero es necesario descartar la presencia de corioamnionitis. La taquicardia materna, > 100 latidos/minuto, y taquicardia fetal, > 160 latidos/minuto, se producen con frecuencia en corioamnionitis, que se informa en el 50-80 % y 40-70% de los casos respectivamente. Los medicamentos como los agonistas de la efedrina, antihistamínicos, y beta adrenérgicos puede aumentar la frecuencia cardíaca materna o fetal ²². Sin embargo, la combinación de fiebre materna con taquicardia materna y/o fetal sugiere la presencia de infección intrauterina. Aparte de los datos objetivos existen otros signos de corioamnionitis como la hipersensibilidad del fondo uterino y un olor fétido del líquido amniótico que se reportan en solamente 4 a 25 % de los casos de corioamnionitis ²². La irritabilidad uterina, a predominio del fondo uterino, es difícil de interpretar en el contexto del dolor del parto o puede ser enmascarada por analgésicos, anestesia epidural o confundido por el dolor asociado con desprendimiento de la placenta. La presencia de líquido amniótico con mal olor se presenta en grados más severos de infección, pasando desapercibido en momentos iniciales de la infección ²².

Como se mencionó anteriormente el riesgo de infección intraamniótica es una entidad latente en pacientes con ruptura prematura de membranas, donde su determinación es clínica por los criterios de Gibbs ^{21,22}. Pero si se quiere determinar el diagnóstico con el cultivo de líquido amniótico a pesar de su limitación para la toma de muestra adecuada se sigue considerando el Gold Estándar ²¹. Otro principal inconveniente es que se requiere al menos 48 horas para el crecimiento del cultivo es por ello que se toma interés en determinar biomarcadores infecciosos/inflamatorios para el diagnóstico precoz ²¹, dentro de los cuales se encuentran el conteo de leucocitos y el uso de proteína C reactiva, son marcadores que en el actualidad no llegan a diagnosticar en su totalidad el número de casos de infección intraamnióticos pero reconocen el inicio de una respuesta inespecífica²¹.

2. Antecedentes

Abidi Et al⁷ (marruecos 2010) determinó que la eosinopenia se puede utilizar como marcador diagnóstico para para sepsis en pacientes críticamente enfermos que ingresan a unidad de cuidados intensivos, se determinó que la eosinopenia es un mejor marcador de diagnóstico que la proteína C reactiva, y puede ser una herramienta útil en la práctica clínica en la unidad de cuidados intensivos. Pero también describen que se necesitan más estudios para evaluar si el valor cuantitativo de la eosinopenia está acorde con la gravedad de la sepsis y establecer los mejores valores de corte para este marcador ^{7,23}.

Shaaban et al²⁴ (estados unidos 2010) En un estudio que incluyó 68 pacientes en estado crítico, la precisión diagnóstica del conteo de eosinófilos para identificar pacientes con sepsis fue similar a la de proteína C reactiva. Sin embargo el PCR fue un mejor marcador que el conteo de eosinófilos para el diagnóstico de bacteriemia en pacientes en estado crítico, llegándose a la conclusión de que la Eosinopenia es un marcador serológico muy sensible aún no específico de sepsis en la unidad de cuidados intensivos y se puede utilizar para guiar a los médicos en el diagnóstico de sepsis ²⁴.

Bal et al² (**Estados unidos 2015**) durante estudio experimental llegaron a Producir eosinopenia en conejos y en seres humanos utilizando factores quimitacticos de inflamación aguda 2, y ha determinado que el conteo de eosinofilos que circulan en sangre periférica aumenta tan pronto como 12 horas después iniciar el tratamiento con el antibiótico adecuado².

Moura et al²⁵ (**Brasil 2011**) encontraron que el valor de la proteína C reactiva y la procalcitonina son en la actualidad los biomarcadores más utilizados en la práctica clínica, la procalcitonina se considera que tiene una mayor capacidad para diagnosticar sepsis que la proteína C reactiva. Además encontraron que la eosinopenia también tiene valor como un marcador infeccioso que puede ayudar a diferenciar condiciones relacionadas con la sepsis de otras causas de SIRS²⁵.

3. Justificación

Uno de los principales problemas de salud en mujeres gestantes es la ruptura prematura de membranas, la cual requiere un seguimiento constante hasta el final del embarazo para evitar las complicaciones como corioamnionitis y en el Perú, como en otros países en vías de desarrollo existen limitaciones económicas para diagnóstico precoz de pacientes con enfermedades infecciosas en estadios iniciales, por lo cual se requiere nuevos métodos de diagnóstico que sean accesibles, rápidos y fáciles de realizar por lo cual se propone el uso de al eosinopenia como biomarcador infeccioso en este tipo de pacientes, en quienes es parte de estudio rutinario la toma de hemograma, que nos brindaría la misma información obtenida por otros marcadores como proteína C reactiva, que tiene un costo mayor. A pesar de estudios de eosinopenia en otros campos de la medicina como pediatría, medicina interna y medicina intensiva, no se cuenta con estudios realizados en gestantes tampoco contamos con estudios en nuestro medio, por lo cual si se demuestra el valor de la eosinopenia como biomarcador sería de gran beneficio para discernir entre la presencia de infección en ruptura prematura de membranas. Se estudió el recuento de eosinófilos y proteína C reactiva en suero para determinar si existe asociación y diferencia entre estos marcadores infecciosos. Esta investigación ayudara a mejorar el diagnóstico precoz y disminuirá costos, mejorando el uso de los recursos hospitalarios.

4. PROBLEMA CIENTÍFICO

¿Existe la Eosinopenia diferencia entre la proteína C reactiva como marcadores infeccioso en gestantes con ruptura prematura de membranas hospital Víctor Lazarte Echegaray 2014-2015?

5. HIPÓTESIS

Hipótesis nula (H_0): No hay diferencia entre Eosinopenia y la proteína C reactiva como marcador infeccioso en Ruptura prematura de membranas

Hipótesis alterna (H_a): Existe diferencia entre Eosinopenia y la proteína C reactiva como marcador infeccioso en Ruptura prematura de membranas

6. OBJETIVOS

6.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar si existe asociación entre eosinopenia y proteína C reactiva como marcador infeccioso en ruptura prematura de membranas

6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Precisar si existe diferencia entre la Eosinofilia y la proteína c reactiva como marcador infeccioso en ruptura prematura de membranas.
- Hallar valor de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para la eosinopenia como marcador infeccioso en pacientes con ruptura prematura de membranas.
- Hallar valor de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para la proteína C reactiva como marcador infeccioso en pacientes con ruptura prematura de membranas.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

1. Población de estudio

Gestantes aseguradas en Essalud entre las edades de 15 a 35 años, con diagnóstico de ruptura prematura de membranas que fueron atendidas en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray, servicio de ginecología y obstetricia durante el periodo enero 2014 a diciembre del 2015

2. Criterios de selección

2.1. Criterios de inclusión:

- Gestantes entre 15 a 35 años
- Gestantes con edad gestacional mayor a 22 semanas y menor de 34 semanas
- Gestantes con embarazo único
- Gestantes hospitalizadas mínimo de 7 días
- Gestantes con seguimiento y monitorización de temperatura corporal, frecuencia cardiaca materna y fetal
- Gestante a quienes se tomaron PCR y hemograma automatizado por lo menos en 2 ocasiones

2.2. Criterios de exclusión:

- Gestantes en quienes se demuestre infección de vías urinarias y/o Vulvovaginitis
- Gestantes con comorbilidades como: diabetes mellitus, hipertensión, asma y otras enfermedades crónicas.
- Gestantes con neoplasias hematológicas
- Gestante con infección de VIH
- Gestantes con enfermedades parasitarias
- Gestantes son preeclamsia

- Gestantes con consumo de alcohol u otro tipo de drogas.
- Gestantes en tratamiento con corticoides
- Gestantes con embarazos múltiples

3. Muestra

3.1. Unidad de análisis

Serán todas las gestantes con el diagnóstico de ruptura prematura de membranas que fueron atendidas en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray y fueron hospitalizadas en la unidad de Alto Riesgo Obstétrico, en el periodo enero 2014 a diciembre del 2015.

3.2. Unidad de muestreo

Serán obtenidas por muestreo aleatorio simple de todas las gestantes con el diagnóstico de ruptura prematura de membranas que fueron atendidas en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray y fueron hospitalizadas en la unidad de Alto Riesgo Obstétrico. Además que cumplan con los criterios de inclusión y no presente criterios de exclusión.

3.3. Fórmula para Tamaño muestra

$$n = \frac{N * Z\alpha^2 * p * q}{d^2(N - 1) + Z\alpha^2 * p * q}$$

N = total de casos de ruptura prematura de membranas en periodo de estudio (580 gestantes)

Z α = 1,645 (si intervalo de confianza es de 95%)

P = Proporción esperada, la incidencia de ruptura prematura de membranas representa el 8%¹⁹.

$$q = 1 - p$$

d = Error absoluto o precisión será de 0.05 (5%).

Obtenemos

N= 72 gestantes con ruptura prematura de membranas

Se trabajara con una relación de 1 a 2 de casos a controles

24 gestantes con ruptura prematura de membranas infectada

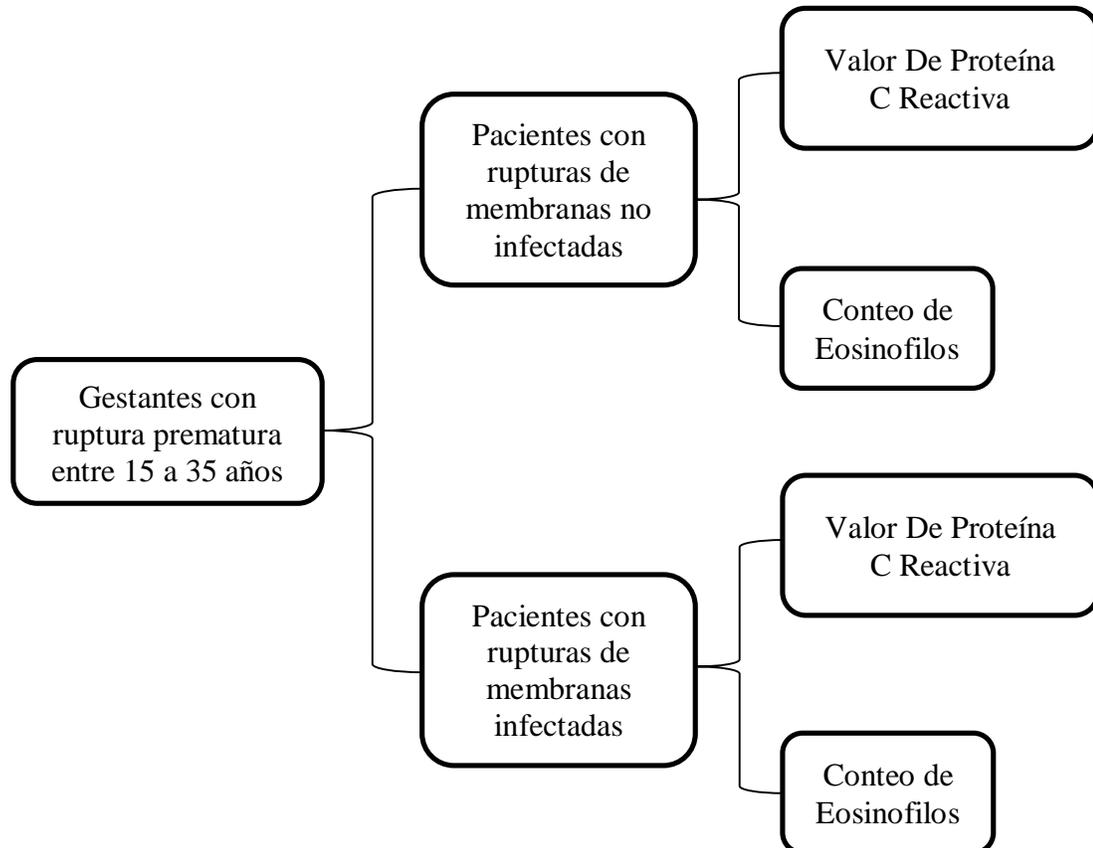
48 gestantes con ruptura prematura de membranas no infectada

4. Diseño Del Estudio

4.1. Tipo de estudio

Investigación aplicada Observacional, retrospectivo, transversal, analítico y prueba diagnostico

4.2. Diseño específico:



5. Variables Y Operalización De Variables

5.1. Variables

VARIABLE	TIPO	ESCALA	INDICADORES	ÍNDICES
INDEPENDIENTE:				
EOSINOPENIA	Cuantitativa	discreto	Conteo de eosinofilos en hemograma automatizado	Células/mm ³
PROTEINA C REACTIVA	Cuantitativa	discreto	Determinación en suero sanguíneo	mg/dl
DEPENDIENTE				
RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS CON O SIN INFECCION	cualitativa	nominal	Diagnóstico clínico con la demostración de perdida de líquido amniótico por el orificio cervical externo que predispone a infección intraamniotica conocido como corioamnionitis	Temperatura materna Frecuencia cardiaca materna Frecuencia cardiaca fetal Leucocitosis

5.2. Operalización De Variables

5.2.1. Eosinopenia: La eosinopenia se define como la disminución en el conteo de eosinofilos circulantes en sangre periférica. Se consideran < 50 Células/mm³

5.2.2. **Proteína C reactiva:** La proteína C reactiva es una proteína de fase aguda que se une a múltiples proteínas de la pared de los microorganismos, se consideran como normales los valores menores de 0.6 mg/dl.

5.2.3. **Ruptura prematura de membranas:** define como la solución de continuidad de la membrana corioamniótica antes del inicio del trabajo de parto. Que se origina después de las 22 semanas de gestación. Donde se evidencia la pérdida de líquido amniótico por el orificio cervical externo.

Se evalúa la presencia de infección intraamniótica (corioamnionitis) guiándonos por los datos más objetivos de los criterios de Gibbs que son:

- Fiebre materna: temperatura corporal mayor a 38°C, tomada por termómetro de mercurio a nivel axilar.
- Taquicardia materna: medición del pulso con un punto de corte mayor a 100 latidos/minuto.
- Frecuencia cardiaca fetal: medición de latido cardiaco con ecografía o monitoreo materno fetal mayor a 160 latidos/minuto.
- Leucocitosis >15000 leucocitos/mm³. con desviación izquierda

Se considera paciente infectado cuando se encuentran 2 elementos ya antes mencionado.

6. Procedimiento

6.1. Se procede a la selección de historias clínicas de gestantes con ruptura prematuras de membranas, que cumpla con los criterios de selección y que fueron atendidas durante en el periodo del 01 de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2015.

6.2. Se verifican que las historias clínicas tengan datos requeridos para completar nuestra hoja de recolección de datos.

6.3. Se distribuyen según la presencia de infección en 2 grupos, el primero pacientes con signos de infección y otro grupo sin infección

6.4. Se selecciona mediante muestreo simple los pacientes con infección hasta completar 24 gestantes infectadas, y luego se hace el equivalente con las pacientes no infectadas hasta llegar a 48 gestantes así completando el tamaño muestral.

7. Técnica E Instrumento De Recolección De Datos

7.1. Todos los datos obtenidos por revisión de las historias clínicas son consignados en la ficha de recolección de datos (Anexo I).

7.2. La información obtenida de la ficha de recolección de datos será digitada a la base de datos elaborada en el paquete estadístico SPSS versión 22.0 en español

8. Análisis de Datos

8.1. Estadística Descriptiva

Se obtuvieron datos de distribución de frecuencias de las variables cualitativas y medidas de centralización y de dispersión de las variables cuantitativas.

8.2. Estadística Analítica

En el análisis estadístico se hizo uso de la prueba Chi Cuadrado (X^2) para variables cualitativas y la prueba t de student para variables cuantitativas; las asociaciones fueron consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse fue menor al 5% ($p < 0.05$).

8.3. Aspectos Éticos

La presente investigación contó con la autorización del comité de Investigación y Ética del Hospital Víctor Lazarte Echegaray y de la Universidad Particular Antenor Orrego. Debido a que fue un estudio seccional - transversal; en donde solo se recogieron datos clínicos de las historias de los pacientes; se tomó en cuenta la declaración de Helsinki II. (Numerales: 11, 12, 14, 15, 22 y 23) y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA) ²⁸.

III. RESULTADOS

Tabla N° 01. Edad de gestantes en relación a la presencia de infección, Víctor Lazarte Echegaray, Periodo 2014 - 2015

Edad (años)	Ruptura prematura de membranas	
	Infectado (n=24)	No infectado (n=48)
<20	2	8
21-25	5	9
26-30	8	22
>31	9	9

Fuente: Hospital Víctor Lazarte Echegaray-Archivo de historias clínicas 2014-2015

Tabla que representa distribución de gestantes con ruptura prematura de membranas por grupo etareos, divididos en pacientes infectadas y no infectadas, donde se aprecia que el mayor índice de infección correspondiendo a un gestantes mayores de 31 años que corresponde a un 12,5% de nuestra muestra, y que las gestantes entre 26-30 sin infección representan el 30,5% de nuestra muestra.

Tabla N° 02. Relación entre edad gestacional con ruptura prematura de membranas del Hospital Víctor Lazarte Echegaray, Periodo 2014 – 2015

Edad gestacional (semanas)	Ruptura prematura de membranas	
	Infectado (n=24)	No infectado (n=48)
<25	2	1
26-30	7	5
>31	15	42

Fuente: Hospital Víctor Lazarte Echegaray-Archivo de historias clínicas 2014-2015

Tabla que representa distribución de gestantes con ruptura prematura de membranas según edad gestacional, divididos en pacientes infectadas y no infectadas

Tabla N° 03. Relación del conteo de eosinofilos, entre la primera muestra una vez producida la ruptura prematura de membranas y la última muestra antes del término de la Gestación en pacientes infectadas.

Conteo de eosinofilos	Pacientes infectadas (n=24)	
	Media	Desviación estándar
Inicial	171,25	51,187
Final	29,58	24,756

Fuente: Hospital Víctor Lazarte Echegaray-Archivo de historias clínicas 2014-2015

- **T student:**12,865
- **Valor de p:** 0,000
- **Intervalo de confianza:** 95% (118,887-164,446)
- **Grados de libertad:** 23

En el análisis de T Student para muestras relacionadas se puede observar la asociación entre el conteo de eosinofilos en una primera medición (al ingreso de hospitalización) y otra final (antes de término de la gestación) y se obtiene que el valor de p de 0,000. Que la relación entre un una mayor conteo de eosinofilos (M=171,25 DE= 51,187), y una vez producida la presencia de infección el conteo disminuye (M=29,58DE= 24,756 $t(23)= 12,865$, $p<0,05$, $r=0,93$),

Tabla N° 04. Relación del valor de Proteína C Reactiva, entre la primera muestra una vez producida la ruptura prematura de membranas y la última muestra antes de término de la Gestación en pacientes infectadas.

Proteína C reactiva	Pacientes infectadas (n=24)	
	Media	Desviación estándar
Inicial	0,4429	0,39939
Final	8,7596	15,28702

Fuente: Hospital Víctor Lazarte Echegaray-Archivo de historias clínicas 2014-2015

- **T student:** -2,710
- **Valor de p:** 0,012
- **Intervalo de confianza:** 95% (1,96924-14,664)
- **Grados de libertad:** 23

En el análisis de T Student para muestras relacionadas se puede observar la asociación entre el primer valor de Proteína C reactivo de una primera medición (al ingreso de hospitalización) y otra final (antes de término de la gestación) y se obtiene que el valor de p de 0,012. Que pacientes que en la primera muestra el valor de Proteína C reactiva es menor (M=0,4429 DE= 0,39939), y una vez producida la infección en valor de este marcador sérico aumenta (M=8,7596 DE= 15,28702 t(23)= -2,710, p<0,05, r=0,49),

Tabla N° 05. Comparación de conteo de eosinofilos con el valor positivo de Proteína C Reactiva.

Conteo de Eosinofilos	Pproteína C reactiva		Total (n=72)
	Positivo (n=26)	Negativo (n=46)	
Eosinopenia	19	7	26
valor normal de eosinofilos	7	39	46

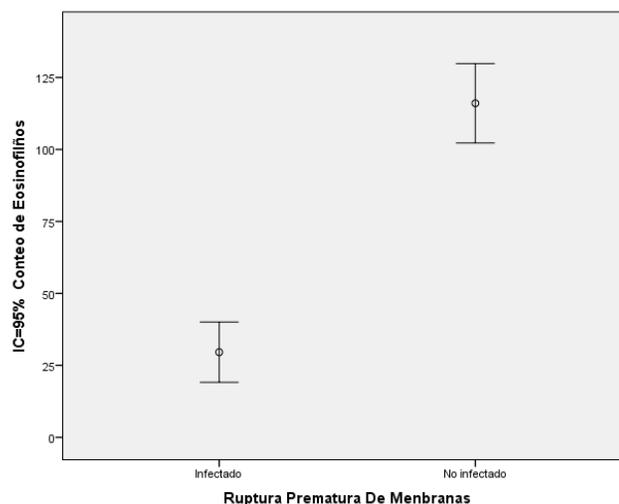
- **Chi Cuadrado** = 24,104
- **Valor de p** = 0.000
- **Sensibilidad (S)** = 73%
- **Especificidad (E)** = 84,7%
- **Valor Predictivo positivo(VPP)** = 73% %
- **Valor Predictivo Negativo (VPN)** = 84,7%

Se construye una tabla de doble entrada donde se demuestra la significancia estadística con un $p < 0,05$ por lo cual se rechaza la hipótesis nula y se puede afirmar que existe asociación entre las la eosinopenia y la proteína C reactiva; además de una sensibilidad y especificidad alta.

Tabla N° 06: Correlación de medias entre el Conteo de eosinofilos antes del término de la gestación en pacientes con ruptura prematura de membranas.

Conteo de eosinofilos	Ruptura prematura de membranas		
	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Infectado	29,58	24,756	5,053
No infectado	116,04	47,523	6,859

Grafica De Medias y Desviación Estándar



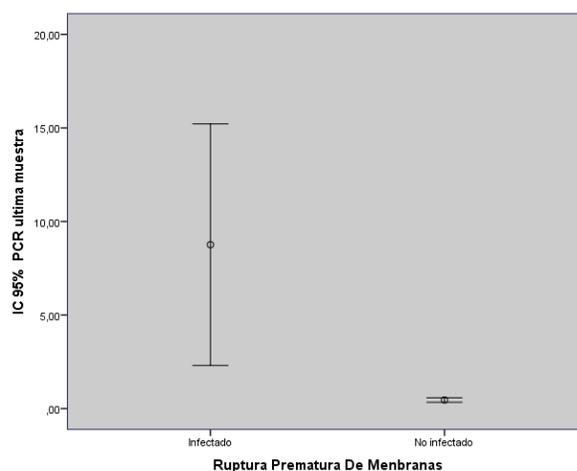
- **T Student = 10,148**
- **Valor de p = 0.003**
- **Intervalo de Confianza = 95% (103, 451- 69, 465)**
- **Grados de libertad: 69**

En el análisis de T Student se puede observar que la diferencia de las medias y desviación estándar es diferente y no hay valores en común, el valor de p es de 0,003 lo que lo hace significativamente estadístico.

Tabla N° 07: Correlación de medias entre el valor de Proteína C reactiva antes del término de la gestación en pacientes con ruptura prematura de membranas.

Proteína C reactiva	Ruptura prematura de membranas		
	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Infectado	8,7596	15,28702	3,12045
No infectado	0,4575	0,42454	0,06128

Grafica De Medias y Desviación Estándar



- **T Student** = 2,66
- **Valor de p** = 0.014
- **Intervalo de Confianza** = 95% (1,84597-14,75819)
- **Grados de libertad:** 23

En el análisis de T Student se puede observar que la diferencia de las medias y desviación estándar es diferente y no hay valores en común, el valor de p es de 0,014 lo que lo hace significativamente estadístico.

Tabla N° 08. Comparación de la frecuencia del conteo de eosinofilos en pacientes con ruptura prematura de membranas infectadas y no infectadas

Conteo de Eosinofilos	Ruptura Prematura De Membranas		Total (n=72)
	Infectado (n=24)	No infectado (n=48)	
Eosinopenia	21	5	26
valor normal de eosinofilos	3	43	46

- **Chi Cuadrado** = 41,207
- **Valor de p** = 0.000
- **Sensibilidad (S)** = 87%
- **Especificidad (E)** = 89,5%
- **Valor Predictivo positivo(VPP)** = 80,7%
- **Valor Predictivo Negativo (VPN)** = 93,4%

Durante el análisis se construye una tabla de doble entrada donde se demuestra la significancia estadística con un $p < 0,05$; además de una sensibilidad y especificidad alta.

Tabla N° 09. Comparación de la frecuencia de valor positivo de Proteína C Reactiva con ruptura prematura de membranas infectadas y no infectadas

Proteína C Reactiva	Ruptura Prematura De Membranas		Total (n=72)
	Infectado (n=24)	No infectado (n=48)	
Positivo	22	4	26
Negativo	2	44	46

- **Chi Cuadrado** = 48,161
- **Valor de p** = 0,000
- **Sensibilidad (S)** = 91,6%
- **Especificidad (E)** = 91,6%
- **Valor Predictivo positivo(VPP)** = 84,6%
- **Valor Predictivo Negativo (VPN)** = 95,6%

Durante el análisis se construye una tabla de doble entrada donde se demuestra la significancia estadística con un $p < 0,05$; además de una sensibilidad y especificidad alta.

IV. DISCUSION

En la tabla N°1 y la tabla N°2 se evidencia la distribución de gestantes con ruptura prematura de membranas en dos grupos según sea infectada o sin infección, donde se relaciona con la edad de las gestantes (Tabla N°1) y con la edad gestacional (Tabla N°2). Dentro del estudio se habla de un total 72 gestantes con ruptura prematura de membranas, dentro de los cuales 33,3% (24 gestantes) son pacientes con infección, según criterios clínicos y el 66,6% (48 gestantes) no presentan infección. La tabla N°1 relaciona la edad de las gestantes con la presencia de infección donde la media de edad para pacientes infectadas es de 27,59 y una desviación estándar de 5,039, y la media de edad para paciente sin infección es de 26,27 y una desviación estándar de 4,867, $t(44)= 1,235$ $p > 0,05$, que nos indica que no existe significancia estadística entre los la edad e infección.

La tabla N°2 mostro la distribución de frecuencia según edad gestacional teniendo una distribución entre las 23 a 34 semanas, que señala una media de la edad gestacional para pacientes infectadas es de 30,42 semanas de gestación y una desviación estándar de 3,189, y la media de edad gestacional para paciente sin infección es de 32,35 y una desviación estándar de 1,984, el 79% de las gestantes con ruptura prematura de membranas sobrepasa las 31 semanas de edad gestacional. ^{15,16,17}.

Tabla N°3 relaciona el análisis de las medias y desviación estándar del conteo de eosinofilos en los pacientes infectados, demostrando que desde la primera muestra, tomada en el primer día de hospitalización, muestra que las pacientes gestantes muestran una mayor conteo de eosinofilos ($M=171,25$ $DE= 51,187$) y una vez producida la presencia de infección el conteo disminuye ($M=29,58$ $DE= 24,756$ $t(23)= 12,865$, $p<0,05$, $r=0,93$). Demostrando que

la disminución de eosinófilos tiene valor diagnóstico para determinar presencia de infección, como describió anteriormente múltiples autores consideran la eosinopenia como marcador de sepsis e incluso criterio para ingreso a UCI ^{2,3,4}.

Tabla N°4 se muestra la evaluación de medias y desviación estándar para el valor de Proteína C Reactiva, mostrando que las gestantes sin infección presentan un menor valor de Proteína C reactiva (M=0,4429 DE= 0,39939), una vez producida la presencia de infección el valor de este marcador sérico aumenta (M=8,7596 DE= 15,28702 t(23)= -2,710, p<0,05, r=0,49), como se viene utilizando actualmente la proteína C reactiva representa y forma parte del grupo de marcadores infecciosos , para el seguimiento de rutina en pacientes con ruptura prematura de membranas, según se ha mencionado cumple función de opsonización. Se sintetiza predominantemente en el hígado y su secreción comienza a las cuatro a seis horas del estímulo, duplicándose cada ocho horas, con un pico a las 36 a 50 horas. Se eleva ante la presencia de cualquier evento inflamatorio, incluyendo la mayoría de las infecciones, el trauma y la cirugía ^{6,8}.

La tabla N°5 representa la relación entre el conteo de eosinófilos y la proteína C reactiva donde se encuentra que existe asociación estadísticamente significativa entre la eosinopenia y la proteína C reactiva, donde encontramos un $\chi^2(1)= 24,104$ y p<0,05, lo que nos permite interpretar que hay relación entre la disminución del conteo de eosinófilos (eosinopenia) y el aumento del valor de la proteína C reactiva en pacientes infectadas. Sensibilidad 73%, especificidad 84,7%, valor predictivo positivo 73% valor predictivo negativo 84,7% ^{2,3}.

Tabla N°6 evidencia la relación del conteo de eosinófilos antes del término de la gestación en pacientes con ruptura prematura de membranas, de los cuales podemos apreciar que la media es distinta entre ambos grupos, las gestantes con ruptura prematura de

membranas sin infección tienen un mayor número de eosinófilos (M=116,04 DE=47,523) a diferencia de las pacientes con infección (M=29,58 DE= 24,756 t(69)= 10,148, p<0,05, r=0,77) ^{2,3}.

Tabla N°7 encontramos la relación de los valores de proteína C reactiva de gestantes con ruptura prematura de membranas con infección y sin infección, donde se encuentra un menor valor de Proteína C Reactiva en las pacientes no infectadas (M=0,4575, DE=0,42454) a diferencia de las pacientes con infección (M=8,7596 DE= 15,28702 t(69)= 10,148, p<0,05, r=0,48) ^{5, 6,7}. Se determinó que el nivel de proteína C reactiva era más alto y el recuento de eosinófilos fue menor en gestantes quienes presentaron infección; dando como resultado una relación inversamente proporcional como también se ha demostrado en estudios de unidades de cuidados intensivos de pacientes adultos y pacientes pediátricos ^{2,4}.

Tabla N°8 representa la asociación entre la presencia de infección en gestantes con ruptura prematura de membranas y el conteo de eosinófilos: Eosinopenia o con valores dentro del rango de normalidad, con un valor de p de 0,000 y un valor de Chi Cuadrado de 41,207 que demuestra que la presencia de Eosinopenia se relaciona con la presencia de infección, con un valor de asociación moderada-alta, V de cramer 0,757. Además se encuentra que el conteo de eosinófilos encontró una sensibilidad (87%), especificidad (89,5%), valor predictivo positivo (80,7%) y un valor predictivo negativo (93,4%).

Tabla N°9 representa la asociación entre la presencia de infección en gestantes con ruptura prematura de membranas, valor positivo o negativo de la Proteína C Reactiva con un valor de p de 0,000, un valor de Chi Cuadrado de 48,161 que demuestra la relación entre el valor positivo de esta prueba diagnóstica y la presencia de infección, con un valor de asociación moderada-alta, V de cramer 0,818. Teniendo en cuenta los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de ambos bio marcadores

encontramos que la proteína C reactiva tiene mayor sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo que la eosinopenia.

Smithson et al²⁸ (España 2009) durante su estudio concluyó que la aparición de Eosinopenia no era un marcador fiable de infección, cuando se comparaba con otros marcadores como proteína C reactiva y tampoco funcionaba como marcador de gravedad ²⁸.

Abidi Et al⁷ (marruecos 2010) determinó que la Eosinopenia se puede utilizar como marcador diagnóstico para sepsis en pacientes críticamente enfermos que ingresan a unidad de cuidados intensivos, se determinó que la Eosinopenia es un mejor marcador de diagnóstico que la proteína C reactiva y puede ser una herramienta útil en la práctica clínica en la unidad de cuidados intensivos. Pero también describen que se necesitan más estudios para evaluar si el valor cuantitativo de la Eosinopenia está acorde con la gravedad de la sepsis y establecer los mejores valores de corte para este marcador ^{7,23}. Llegando a la conclusión que el conteo de eosinófilos es un marcador que indica presencia de infección los primeros 7 días y se puede considerar como criterio para ingreso a unidad de cuidados intensivos

Jagdeesh et al⁴ (India, 2012) demostró que el conteo de eosinófilos tuvo una sensibilidad (92,3%), una especificidad (92,5%) y un valor predictivo positivo (85%), valor predictivo negativo (99%), falsos positivos (2%) y falsos negativos (8%) ⁴.

V. CONCLUSION

1. Existe asociación estadísticamente significativa entre la eosinopenia y la proteína C reactiva como marcadores infecciosos en ruptura prematura de membranas
2. Existe diferencia entre la eosinopenia y la proteína C reactiva como marcadores infecciosos en ruptura prematura de membranas.
3. La eosinopenia tiene una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo 87%, 89,5%, 80,7% y 93,4% respectivamente.
4. La proteína C reactiva tiene una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo 91,6% 91,6%, 84,6% y 95,6% respectivamente.

VI. RECOMENDACIONES

1. Incluir la eosinopenia como un marcador infeccioso en gestantes con ruptura prematura de membranas, asociado a seguimiento con Proteína C Reactiva.
2. Incluir la eosinopenia dentro de los estudios de rutina para el de seguimiento de pacientes con ruptura prematura de membranas, Tanto en hospitales Essalud y Ministerio de salud.
3. Ampliar estudios sobre el valor de eosinopenia comparándolo con Proteína C Reactiva y con otros marcadores infecciosos como la procalcitonina, además de realizar estudios prospectivos y multicéntricos, con mayor número de casos, donde se incluya relación entre la eosinopenia con la gravedad de las pacientes; así mejorar su valor diagnóstico de este biomarcador.

VII. BIBLIOGRAFIA

1. López de Toro I., Sánchez Casado M., Rodríguez Villar S., Raigal Caño R., López Reina P., Velasco Ramos A., Sánchez Rodríguez P. y Cabezas Martin H., Evaluación de la eosinopenia como marcador de infección en pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos, *Med Intensiva*. 2010;34(4):246–253
2. Bal A., Anil M., Gökalp G., Comparison of the Eosinophil Count to C – reactive protein, Leukocyte Count, and Neutrophil Count for the detection of bacterial infection in illappearing children with fever admitted to the Emergency Department, *SIGNA VITAE* 2015; 10 (2): 10
3. Terradas R, Grau S, Blanch J. Eosinophil Count and Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio as Prognostic Markers in Patients with Bacteremia: A Retrospective Cohort Study, *PLoS ONE* 2012; 7(8): 42
4. Jagdeesh T., Mishra A., Saxena A., and Sharma D., Eosinopenia as a Prognostic Marker in Patients with Peritonitis, Hindawi Publishing Corporation 2012; Article ID 540948: 8
5. García Ramírez R. evaluación de la sensibilidad y especificidad de la proteína c reactiva, velocidad de sedimentación globular y eosinopenia como marcadores de infección en el servicio de medicina interna [tesis para obtener título de especialidad de medicina interna] mexico, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Toluca, México, 2013

6. Aguirre G., Falla A., Sánchez W., Correlación de los marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, neutrofilia y leucocitosis) en las diferentes fases de la apendicitis aguda, *Rev Colomb Cir.* 2014; 29:110-115
7. Abidi k, Khoudri I, Belayachi J , Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units *Critical Care* 2010, 12:R59
8. Pérez Pérez M., Palacios Chavarría A., Saucedo A, Aguirre Sánchez J., Franco Granillo J., Índice procalcitonina/proteína C reactiva (PCT/PCR) como predictor de mortalidad en pacientes con choque séptico, *Revista De La Asociacion Mexicana De Medicina*, 2015 Vol. XXIX, Núm. 2
9. Kusnugroho D, Pardede B, Siahaan D.; Eosinopenia sebagai Penanda Diagnosis Sepsis 2014, vol. 41,10(221):741-744
10. Hossein M.; Asgar B; Hosseinzadeh N.; eosinopenia as a Marker of Outcome in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *Journal of Clinical Medicine* 2015; 10(1): 10-13
11. Escobar-Valdivia E., González-Aguirre J., Carrillo-Cisneros E., Guerra-Leza K. and Mercado-Longoría R.; Eosinophil count at intensive care unit admission was not predictor of hospital mortality: results of a case control study, Escobar-Valdivia et al. *Journal of Intensive Care* (2015) 3:27
12. Doren A., Carvajal J., Alternativas de manejo expectante de la rotura prematura de membranas antes de la viabilidad en embarazos únicos, *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2012; 77(3): 225 - 234
13. Herrera Mena G. Metrorragia Del 1er Y 2do Trimestre Como Factor De Riesgo De Ruptura Prematura De Membranas En Gestantes Atendidas En El Hospital De Apoyo

III De Sullana. Enero – Diciembre 2013 [Tesis para obtener el título profesional de médico cirujano], Trujillo - Universidad Privada Antenor Orrego, 2013.

14. Laguna Ballarta J., Prevalencia de los Factores de Riesgo Asociados a la Ruptura Prematura de Membranas en Gestantes del Hospital Nacional Docente Madre-Niño San Bartolomé en el Periodo Enero-Diciembre 2014 [Tesis para optar el Título Profesional de Médico Cirujano]. Lima: Facultad De Medicina Humana, Universidad Nacional Mayor De San Marcos, 2015.
15. Muñoz G, Lévano J, Paredes J. Rotura prematura de membranas en gestantes a término: factores asociados al parto abdominal. *Rev Per Ginecol Obstet.* 2010;56:226-231.
16. Lopez D'Amato F, Andina E, Laterra C, Almada R, Frailuna A. Recomendaciones para el manejo de la rotura prematura de membranas. *Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sarda* 2006. 004:172-177.
17. Vázquez N, Vázquez C. Epidemiología de la rotura prematura de membranas en un hospital ginecoobstétrico. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2003; 29(2)
18. Reporte del servicio de medicina materno fetal del Hospital Santa Rosa – dirección de Salud V Lima – 2010.
19. Vargas Arias K., Vargas Román C., Ruptura Prematura De Membranas, *Revista Médica De Costa Rica y Centroamérica* 2014; LXXI(613): 719 – 723.

20. Lugones Botell M.; Ramírez Bermúdez M., Rotura prematura de membranas, aspectos de interés para la atención primaria de salud; Revista Cubana de Medicina General Integral.2010; 26(4):682-693
 21. Espita De La Hoz, F., Diagnóstico Y Tratamiento De Corioamnionitis Clínica, Revista Colombiana De Obstetricia Y Ginecología, 2008, 59 (3): 231-237
 22. Pizon Plata, C., Rendimiento De Los Criterios De Gibbs En El Diagnostico De Corioamnionitis Histopatológica [Proyecto de grado para obtener título de ginecólogo y obstetra] Bucaramanga, universidad industrial de Santander, 2010
 23. Abidi K, Belayachi J, Derras Y, Khayari ME, Dendane T, Madani N, Khoudri I, Zeggwagh AA, Abouqal R. Eosinopenia, an early marker of increased mortality in critically ill medical patients, Intensive Care Med. 2011;37(7):1136-1142.
 24. H. Shaaban, S. Daniel, R. Sison, J. Slim, and G. Perez, “Eosinopenia: is it a good marker of sepsis in comparison to procalcitonin and C-reactive protein levels for patients admitted to a critical care unit in an urban hospital?” Journal of Critical Care,2010; 25(4):570–575.
 25. Moura E., Maia M., Araújo Neto J, Amorim F. Relevance of eosinopenia as an early sepsis marker Critical Care 2011, 15(2):P20
 26. Kleinbaum D. Statistics in the health sciences: Survival analysis. New York: Springer-Verlag publishers; 2010: 78.
- Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica

Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 2010.

27. Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú:20 de julio de 2010.

28. Smithson A., Perelló R., and Nicolas J., Is eosinopenia a reliable marker of sepsis? Critical Care 2009, 13:409

ANEXOS

ANEXO N°1: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS EOSINOPENIA COMPARADA CON PROTEÍNA C REACTIVA COMO MARCADOR INFECCIOSO EN PACIENTES CON RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS

En la presente ficha se consigna la información obtenida de las historias clínicas de gestantes con ruptura prematura de membranas

Fecha: ___/___/___

N° de Ficha:

I. DATOS GENERALES

a. N° de historia clínica

b. Edad: _____ años

c. Edad Gestacional: _____ semanas

d. Paridad:

e. Fecha de Hospitalización: ___/___/___ Tiempo de hospitalización:

II. Hemograma y Proteína C Reactiva

	RECuento DE EOSINOFILOS (cel/mm ³)	PROTEÍNA C REACTIVA (mg/dl)
PRIMERA MUESTRA (48 horas del ingreso)		
SEGUNDA MUESTRA (96 horas del ingreso)		

III. Criterios de Gibbs:

INFECCION SI () NO ()

a. Fiebre (T° > 38°C) SI () NO () Valor

b. Taquicardia Materna (>100 lat/min) SI () NO () Valor

c. Taquicardia Fetal (>160 lat/min) SI () NO () Valor

d. Leucocitosis (> 15000 cel/mm³) SI () NO () Valor

FIRMA DE RECOLECTOR