

DEPÓSITO LEGAL ppi 201502ZU4666
Esta publicación científica en formato digital
es continuidad de la revista impresa
ISSN 0041-8811

Revista de la Universidad del Zulia

Fundada en 1947
por el Dr. Jesús Enrique Lossada



Ciencias

Exactas

Naturales

y de la Salud

Año 12 N° 33
Mayo - Agosto 2021
Tercera Época
Maracaibo-Venezuela

Marcadores de inflamación en la rotura prematura de membranas pretérmino

Sandra Pazmiño *
Karla Cedeño
Nelson Meza
César Muñoz
Yandri Ponce
Shirley Perero

RESUMEN

El objetivo de este artículo es describir la participación de los marcadores de inflamación en la rotura prematura de membranas (RPM) reflejada en literatura especializada. La rotura prematura de membranas es la solución de continuidad de las membranas ovulares antes de las 37 semanas de gestación. Uno de los aspectos estudiados en su patogénesis está representado por la respuesta inflamatoria que desencadena el organismo con la ocurrencia de este fenómeno y el caso de la RPM prematura, se considera un estado inflamatorio con la consecuente utilidad de los marcadores de inflamación en el diagnóstico y seguimiento hospitalario del binomio materno-fetal. Entre estos marcadores se encuentran la proteína C reactiva, procalcitonina, plaquetas, índice plaqueta-neutrófilo e índice plaqueta-linfocitos. Niveles elevados de proteína C reactiva tenían una buena predicción en la detección de corioamnionitis histológica en gestantes con RPM pretérmino. Así mismo, la sensibilidad y especificidad alcanzada de la procalcitonina son similares a las pruebas habituales, diferenciándose de estas por su utilidad para valorar el control evolutivo de la RPM y tomar conductas oportunas. Finalmente, el índice plaquetas-linfocitos e índice neutrófilo-linfocitos se ha utilizado como biomarcadores inflamatorios en RPM, lo cual ha sido recientemente indicado en estudios que reportan una asociación entre los índices mencionados y RPM. En conclusión, aun cuando no es determinante la literatura en cuanto al estudio de ningún biomarcador de inflamación, representa un nuevo blanco de estudio a fin de predecir la aparición de este problema durante la gestación y el parto.

PALABRAS CLAVE: Rotura prematura de membranas; marcadores de inflamación; procalcitonina; proteína C reactiva; índice plaquetario.

*Equipo de investigadores del Hospital Verdi Cevallos Balda. Portoviejo, República del Ecuador.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8680-9684> E-mail: guerrero38@gmail.com

Recibido: 10/12/2020

Aceptado: 17/02/2021

Inflammation markers in preterm premature rupture of membranes

ABSTRACT

The objective of this article is to describe the participation of inflammation markers in premature rupture of membranes (PROM) reflected in specialized literature. Premature rupture of membranes is the breakdown of the ovular membranes before 37 weeks of gestation. One of the aspects studied in its pathogenesis is represented by the inflammatory response triggered by the organism with the occurrence of this phenomenon and in the case of premature PROM, it is considered an inflammatory state with the consequent usefulness of inflammation markers in the diagnosis and hospital follow-up of the maternal-fetal binomial. These markers include C-reactive protein, procalcitonin, platelets, platelet-neutrophil index, and platelet-lymphocyte index. Elevated levels of C-reactive protein had a good prediction in the detection of histological chorioamnionitis in pregnant women with preterm PROM. Likewise, the sensitivity and specificity achieved of procalcitonin are similar to the usual tests, differing from these by their usefulness to assess the evolutionary control of the PROM and take appropriate behaviors. Finally, the platelet-lymphocyte index and the neutrophil-lymphocyte index have been used as inflammatory biomarkers in PROM, which has recently been indicated in studies that report an association between the aforementioned indices and PROM. In conclusion, even though the literature is not decisive regarding the study of any biomarker of inflammation, it represents a new target of study in order to predict the appearance of this problem during pregnancy and delivery.

KEY WORDS: Premature rupture of membranes; inflammation markers; procalcitonin; C-reactive protein; platelet index.

Introducción

La Rotura Prematura de Membranas (RPM) es considerada como la solución de continuidad de las membranas ovulares antes de las 37 semanas de gestación; representa la principal causa de prematuridad y la más importante fuente de morbilidad y mortalidad perinatal, así como la segunda causa de muerte después de la neumonía en niños menores de 5 años (Phillips, 2017). Se presenta con una frecuencia entre 4 y 18% de los partos y es causa de 50% de los partos pretérminos. La RPM pretérmino (RPMPT) es aquella que ocurre antes de las 37 semanas de gestación, representa 3% de los embarazos y es responsable de una tercera parte de los nacimientos pretérmino (Miranda, 2016).

El pronóstico perinatal y materno está relacionado con la edad gestacional al momento en que se produce la RPM. Según el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, la morbilidad materna principalmente se relaciona con la infección intraamniótica (13 %-60 %) y la endometritis posparto (2 %-13 %); en cambio, la morbilidad fetal se relaciona con la enterocolitis necrosante, sepsis neonatal, el síndrome de dificultad respiratoria y hemorragia intraventricular (Romero et al, 2009).

Uno de los aspectos estudiados por la RPM está representado por la respuesta inflamatoria que desencadena el organismo con la ocurrencia de este fenómeno. Se ha demostrado que la RPM es un estado inflamatorio, existen estudios que avalan la utilidad de los marcadores de inflamación (BIOI) en el diagnóstico y seguimiento hospitalario del binomio materno-fetal. Los BIOI son moléculas que orientan sobre el grado de respuesta inflamatoria y se utilizan para predecir el riesgo de padecer una enfermedad, su ocurrencia y pronóstico evolutivo de la misma (Lacoma, 2010).

Se conocen como marcadores de inflamación: conteo de leucocitos, Velocidad de Sedimentación Globular (VSG), Índice Plaquetario (IP), Proteína C Reactiva (PCR), Procalcitonina (PCT), entre otros.

El conteo de leucocitos mayor de 15.000 por milímetro cúbico, se ha asociado con la presencia de infección corioamniótica; sin embargo, este hallazgo puede resultar poco confiable, puesto que, puede existir leucocitosis en casos de administración antenatal de corticosteroides y en presencia de trabajo de parto lo que complica más aún el diagnóstico (Daunoraviciene, 2014).

Otras pruebas como la PCR, han demostrado tener una sensibilidad que oscila desde 56 hasta 86% y una especificidad de 55 a 82%, para la predicción de amnionitis clínica, por lo que no se recomienda como único predictor de amnionitis. La procalcitonina es una prohormona de la calcitonina, sintetizada en tejidos tiroideos y extratiroideos en respuesta a endotoxinas y citocinas inflamatorias (Miranda, 2016; Smith et al, 2012).

En relación con la velocidad de sedimentación globular, es una prueba que valora la presencia de inflamación; este marcador se observó elevado en gestantes con RPMP; mientras que los índices plaquetarios como volumen plaquetario medio (VPM), la anchura plaquetaria

(ADP) y el plaquetócrito (PCT) son determinantes de las funciones plaquetarias, han sido propuestos como BIOI en caso de RPMP puesto que predicen el resultado neonatal adverso (Levin, 2006; Martínez, 2016).

El objetivo de este artículo es describir la participación de los marcadores de inflamación en la rotura prematura de membranas reflejada en literatura especializada.

1. Inflamación y sus marcadores en rotura prematura de membranas

La inflamación es definida como el conjunto de respuestas de los tejidos vivos frente a una agresión física, infecciosa o autoinmune, que determinan en los sistemas hemostáticos y en el tejido conectivo, una serie de cambios encaminados a localizar y aislar el agente agresor para luego eliminarlo y reparar el daño tisular producido. La respuesta inflamatoria está constituida por una compleja red de interacciones entre células, citoquinas y componentes de la matriz extracelular, componente importante de la inmunidad innata y adquirida (Rojas, 2004).

En el parto prematuro y la RPMP el componente inflamatorio es crucial, ya que se han descrito causas infecciosas y no infecciosas que lo desencadenan, como es el caso de las reacciones de rechazo materno fetal que aumentan las interleucinas beta (IL b) y Factor de Necrosis Tumoral (TNF) que a su vez estimulan la acción de las prostaglandinas que llevan el parto (Rojas, 2004).

Una de las familias de marcadores de inflamación que ha recibido mayor atención son los reactantes de fase aguda, entre los que se incluyen la Proteína C Reactiva, el fibrinógeno, ácido siálico, proteína sérica amiloide A, velocidad de sedimentación globular y recuento leucocitario (García, 2005).

2. Proteína C Reactiva

La Proteína C Reactiva (PCR) es una proteína de fase aguda que se eleva en pacientes con inflamación sistémica, sintetizada principalmente en los hepatocitos en respuesta a injuria del tejido. La producción de la PCR es estimulada por la liberación de citocinas proinflamatorias incluyendo la interleucina-1, interleucina-6, y FNT alfa. Se une a la superficie de los patógenos para la captación de fagocitos, también puede activar la vía clásica del complemento por su unión

a Clq. Su función principal se debe al disminuir la migración de neutrófilos al sitio de inflamación y prevenir la adhesión de los neutrófilos a las células endoteliales (Calalpa, 2012).

Aunque la PCR se denomina un reactante de fase aguda, acompaña tanto la fase aguda como enfermedades inflamatorias crónicas. Las concentraciones maternas de la PCR se han estudiado como una ayuda para el diagnóstico de infección subclínica en mujeres embarazadas que experimentan trabajo de parto prematuro y RPMP. Recientemente, los niveles elevados de PCR medido durante la gestación se han relacionado con resultados adversos del embarazo como la preclampsia y retardo en el crecimiento intrauterino (Calalpa, 2012).

La relación entre PCR y parto pretérmino ha sido analizada y corroborada. Se ha establecido su relación con el parto pretérmino idiopático, es decir, aquel producido en mujeres que no presentan ningún factor de riesgo de parto pretérmino conocido. En un estudio se determinó las concentraciones de 4 mg/L en suero de la proteína en mujeres que finalizaron su embarazo antes de tiempo, además se estableció una conexión entre una concentración mayor de 2 mg/L de PCR con recién nacidos con bajo peso al nacer (Rodríguez y González, 2013; Sorokin, (2010).

Concentraciones elevadas, detectadas en suero materno durante el tercer trimestre, se encuentran mayormente relacionadas con parto pretérmino que aquellas detectadas en el primer trimestre o principios del segundo trimestre; sin embargo otro estudio concluyó que niveles muy elevados en suero materno (más de 8 mg/L) a principios del segundo trimestre de gestación sí guardaban relación con el parto pretérmino (Rodríguez y González, 2013; Sorokin, (2010).

De igual forma, pacientes con niveles elevados desarrollaron trabajo de parto antes de los siete días de hospitalización en comparación con las gestantes que presentaban niveles de PCR normales. En este estudio 88% de los recién nacidos provenientes de madres con niveles elevados de PCR, tuvieron un peso de 2 500 g. Se ha concluido que los niveles elevados de PCR, estaban asociados con parto pretérmino y fracaso del tratamiento tocolítico, por tanto, podía ser útil como predictor del efecto de la terapia tocolítica en amenaza de parto pretérmino (Rodríguez y González, 2013).

En un estudio realizado, se reportó una sensibilidad de 88,2 %, especificidad del 72,7 %, valor predictivo positivo del 83,3 % y valor predictivo negativo del 80 % de la PCR en pacientes

con RPM de embarazos pretérminos, resultando un buen predictor de corioamnionitis clínica e histológica, donde 64% presentó un valor de PCR aproximado a los 20 mg/L.2 (Rodríguez y González, 2013).

Por otro lado, se ha estudiado la sensibilidad de la PCR junto con leucocitosis mayor de $20.000 \times \text{mm}^3$ en el tratamiento conservador de la RPMP en embarazos de 26 a 35 semanas, presentándose síndrome de dificultad respiratoria neonatal en 25% de los casos, con 23% de infección neonatal precoz (Barco, 1999).

Miranda (2016) refiere un estudio prospectivo de cohorte, con 52 gestantes que tuvieron rotura prematura de membranas pretérmino. Evaluadas diariamente para la detección de corioamnionitis, encontraron que el recuento leucocitario, neutrófilos y velocidad de sedimentación resultaron ser poco confiables. La sensibilidad de la PCR fue 88% y especificidad 96%, con un punto de corte de 12,5 mg/L. Concluyeron que la PCR era más confiable y los niveles elevados se correlacionaron mejor con la confirmación patológica de corioamnionitis histológica (Miranda, 2016; Smith, 2012; Hawrylyshyn et al, 1983).

En el mismo orden, un metaanálisis revisó la literatura con el objetivo de determinar si la PCR es útil en el diagnóstico de corioamnionitis. En 466 casos se encontró una prevalencia de corioamnionitis histológica de 41%. La PCR tuvo sensibilidad, especificidad, valor falso-positivo y valor falso-negativo de: 72,8%, 76,4%, 23,6% y 27,2%, respectivamente, concluyendo que la determinación materna de la PCR no es útil en el diagnóstico de corioamnionitis comparada con el estudio histológico de la placenta (Wiwanitkit et al, 1983).

En otros estudios, en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino, se halló una amplia variación del nivel de proteína C reactiva (0 a 120,8 mg/L) para el diagnóstico de corioamnionitis, por lo que existió asociación significativa entre el nivel de PCR y la corioamnionitis histológica. La alta sensibilidad del nivel de PCR encontrada en el estudio (98,6%) fue mayor que la de otros reportes previos de 27 a 88% (Miranda, 2016).

La especificidad del nivel de PCR en el estudio (45,5%) fue baja y menor a lo reportado en otros trabajos (47 a 96%). Sin embargo, se observó altos porcentajes del valor predictivo positivo (85,4%) y valor predictivo negativo (90,9%). Esto evidenció que niveles elevados de PCR tenían una buena predicción en la detección de corioamnionitis histológica. La curva

receptor operador para el nivel en la predicción de corioamnionitis histológica en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino en el estudio fue estadísticamente significativa, con un área bajo la curva de 0,861 ($p=0,00$, IC 95% 0,771 a 0,950), considerado como buena capacidad predictiva (Miranda, 2016; Smith, 2012; Afsaneh et al, 2012; Francia et al, 2013).

3. Procalcitonina

La Procalcitonina (PCT) fue descrita inicialmente en 1975 como un polipéptido hormonal inactivo y en 1993 se realizó el primer estudio donde se identificó la utilidad de este marcador para infecciones bacterianas; mediante un ensayo inmunoradiométrico monoclonal para precursores de calcitonina se midió las concentraciones séricas de procalcitonina en pacientes con diversas infecciones bacterianas y virales, determinando que concentraciones séricas se correlacionaban con gravedad de la invasión microbiana. En el año 1995 se expusieron publicaciones corroborando esta información acerca de este marcador, encontrando niveles elevados de PCT en un niño de 4 años con candidiasis sistémica, y desde el año 1999 se usa como biomarcador de ayuda diagnóstica (Proaño y Vargas, 2017; Mesniladelee y Champion, 2016).

El principal desencadenante fisiopatológico para la producción de PCT está dado por los lipopolisacáridos bacterianos. La PCT comienza a desarrollarse de 3 a 4 horas después de la exposición frente a endotoxinas aumentando su máximo a las 24 horas; los niveles altos se correlacionan con mayor severidad en pacientes adultos con valor normal de hasta 0,19ng/ml, en recién nacidos de más de 72 horas de vida se considera valores normales niveles séricos de PCT (Proaño y Vargas, 2017; Nasir et al, 2015; Abdala et al, 2017; Bhandan, 2014).

La procalcitonina es un precursor de la hormona calcitonina usado como biomarcador específico para infección bacteriana. La PCT se interpreta de la siguiente manera: $<0,05$ adulto saludable; $0,05-0,5$ Infección sistémica probable aunque la infección localizada es posible; $0,5-2$ la infección sistémica es posible, pero otras afecciones como trauma mayor, cirugía reciente y shock cardiogénico severo (Samsudin, 2017).

Ante un proceso inflamatorio, la producción de procalcitonina es inducida por la presencia de endotoxinas y proteínas de superficie microbianas, como lipopolisacáridos y citocinas como IL-1, IL-6 y TNF-alfa. La presencia de una infección bacteriana, induce la expresión del gen CALC-1 por las células neuroendocrinas de tejidos extratiroideos favoreciendo

un aumento de los niveles séricos en 2 a 3 horas y llegando hasta posinducción de hasta 10000 veces en 24 horas; retomando su niveles basal entre 5 a 7 días de finalizado el proceso inflamatorio (Manzur et al, 2018).

Este marcador es un péptido hormonal inactivo de calcitonina de 116 aminoácidos, con una semivida corta y un ascenso más precoz, cuyos niveles en sujetos sanos son bajos, alcanzando niveles mayores a 0,5 ng/ml cuando existe infección bacteriana (López y Ordoñez, 2016; Torres y Morales, 2019).

Si bien los métodos habituales de diagnóstico de corioamnionitis como el PCR y el recuento de glóbulos blancos son una herramienta útil para un seguimiento en un cuadro clínico ya instaurado; la elevación de la Procalcitonina sérica materna desde el segundo día de RPM sin corioamnionitis, podría orientar a considerarlo como un marcador del desarrollo de corioamnionitis en etapas subclínicas. Existe una asociación significativa de pacientes sin datos clínicos de corioamnionitis con resultado de Procalcitonina > 0,5 ng/ml, lo cual orienta las conductas terapéuticas para un mejor manejo (Torrez y Morales, 2019; Tulay et al, 2014).

Por otro lado, la sensibilidad y especificidad alcanzada de Procalcitonina son similares a las pruebas habituales, diferenciándose de estas por su utilidad en etapas tempranas de esta patología, así podría ser útil para valorar el control evolutivo de la RPM y tomar conductas oportunas. Teniendo estos resultados, la procalcitonina sérica es una herramienta que debe ser asumida como alternativa diagnóstica de procesos inflamatorios subclínicos (Torrez y Morales, 2019).

4. Plaquetas, relación plaquetas-linfocitos y relación neutrófilos-linfocitos

Entre leucocitos y plaquetas existe una interacción definida por un proceso de adhesión que ocasiona eventos como activación de receptores, radicales de oxígeno y formación de trombina durante la respuesta inflamatoria. Las plaquetas liberan desde sus gránulos, nucleótidos que permiten ser mediador celular y potenciar los efectos a nivel sistémico, siendo fundamentales en procesos de trombosis, inflamación, isquemia y reperfusión, además mediante la liberación de serotonina median la migración de neutrófilos, incrementando la respuesta inflamatoria endotelial (Acosta, 2018; Becker et al, 2018).

Entre leucocitos y plaquetas existe una interacción definida como proceso de adhesión, lo que ocasiona eventos como la activación de receptores, radicales de oxígeno y formación de trombina durante la respuesta inflamatoria (Acosta, 2018; Becker et al, 2018).

Por otro lado, los índices plaquetarios como volumen plaquetario medio (VPM), ancho de distribución plaquetaria (ADP) y plaquetocrito (PCT) son determinantes de las funciones de plaquetas simplemente evaluadas por Hemograma completo. Existe consumo de plaquetas consecuencia de un proceso inflamatorio, además de esto se ha investigado la asociación entre índices alterados de PLT y condiciones obstétricas, como la pérdida recurrente de embarazos, aborto espontáneo de primer trimestre, preeclampsia, diabetes gestacional y trabajo de parto prematuro (Becker, 2018).

El $PCT > 0,22$ está significativamente relacionado con un riesgo 5,86 veces mayor de síndrome de distrés respiratorio en pacientes con RPMP; y valores de VPM superiores a 9,5 femtolitros (fL) se correlacionan con enfermedades que tienen como causa la inflamación, disfunción endotelial, asociado a un estado protrombótico (Gutiérrez, 2013).

En ese orden, en un estado de inflamación sistémica, existe un cambio en el contenido de reactantes de fase activa, como son neutrofilia, linfocitopenia relativa y trombocitosis; estas células inflamatorias pueden aumentar las relaciones entre plaquetas-linfocitos, neutrófilos-linfocitos e inclusive linfocitos-monocitos (Toprack et al, 2017).

El índice plaquetas-linfocitos (PLR) e índice neutrófilo-linfocitos (INL), se ha usado como marcadores inflamatorios en diversas patologías, como cardiopatías, apendicitis, preeclampsia, cáncer colorrectal y se ha aplicado para el diagnóstico de RPM, indicado así en estudios que reportan asociación entre el PLR y relación neutrófilos-linfocitos (NLR) estadísticamente significativa en RPM. Sin embargo, estos autores fallaron en evaluar el PLR y el NLR en pacientes con RPM (Gutiérrez, 2013; Toprack et al, 2017).

Las plaquetas se encargan de liberar mediadores proinflamatorios como quimiocinas, citoquinas, aminas vasoactivas, eicosanoides y enzimas proteolíticas. Las plaquetas contribuyen en el reclutamiento y extravasación de leucocitos durante la respuesta inflamatoria, pues los neutrófilos se unen a plaquetas activadas localizadas en el endotelio inflamado, a fin de propagar la respuesta inflamatoria (Becker, 2018; Balta y Ozturk, 2015).

Estudios realizados demuestran que el índice neutrófilos/linfocitos demostró utilidad clínica como marcador inflamatorio en el diagnóstico de ruptura prematura de membranas en embarazo pretérmino con significancia estadística, en tanto que los resultados del índice plaquetas/linfocitos no demostraron significancia estadística. Los valores del índice neutrófilos/linfocitos evidenciaron una diferencia en cuanto a sus medias, en tanto que el índice plaquetas/linfocitos presentó una media homogénea entre los dos grupos de estudio (Acosta, 2018).

Al comparar las medias de los marcadores y someter a pruebas estadísticas, se confirma la diferencia significativa en los promedios del índice neutrófilos/linfocitos, así podemos considerar su utilización como marcador inflamatorio en diagnóstico temprano de ruptura prematura de membranas en embarazo pretérmino (Acosta, 2018).

La evidencia actual manifiesta que la medición de la relación de líneas celulares sanguíneas como el índice plaquetas/linfocitos e índice neutrófilos/linfocitos podrían tener relevancia en el pronóstico de enfermedades inflamatorias además de ser un potencial predictor de parto pretérmino. Las plaquetas son un marcador inflamatorio que regula el reclutamiento de neutrófilos y macrófagos, así como sus funciones efectoras; la activación está mediada por diversos factores inflamatorios, entre los principales se encuentran: citoquinas, serotonina, glutamato, dopamina y selectina (Lee et al, 2015; Toprack et al, 2017; Zavala et al, 2018).

Un estudio reveló la elevación del PLR estuvo muy por encima del límite, otros reportan que las plaquetas tienden a elevarse con la rotura de membranas, es decir, la mayoría refiere que las cifras plaquetarias son mayores en el grupo de RPM y de RPPM en comparación con grupos controles, lo cual coincide en cuanto al comportamiento de trombocitosis en estados de inflamación sistémica y liberación de células inflamatorias (Lee et al, 2015; Toprack et al, 2017; Zavala et al, 2018).

Conclusiones

La utilidad de marcadores inflamatorios en suero materno para la predicción del parto pretérmino no es concluyente, por lo menos basado en los resultados producto de revisión sistemática de la literatura. Se ha sugerido que las determinaciones cuantitativas seriadas de

proteína C reactiva de alta sensibilidad y otros marcadores, serían métodos más eficientes para el diagnóstico temprano de la rotura pretura de membranas.

En consecuencia, aun cuando la literatura no es determinante en cuanto al estudio de biomarcador de inflamación, representa una nueva línea de estudio, orientada en predecir la aparición de este problema durante la gestación y el parto.

Referencias

Abdalla, E., Salih, F., Salih, H., Elamin, O. (2017). Procalcitonin in the diagnosis of early-onset neonatal infection in resource-limited settings. *Cogent Medicine*, 15 (1): 1-10.

Acosta P. (2018). Índice plaquetas/linfocitos y neutrófilos/linfocitos como marcador inflamatorio en el diagnóstico de ruptura prematura de membranas en pacientes con embarazo pretérmino atendidas en el Hospital General Docente de Calderón-Quito. Tesis de Grado. Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

Afsaneh A., Siamak N., Yekta S., Yeganeh S. (2012). Chorioamnionitis and diagnostic value of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and white blood cell count in its diagnosis among pregnant women with premature rupture of membranes. *Pakistan J Biol Sci*. 15 (2):454-8

Balta, S., Ozturk, C. (2015). The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets*, 26 (7): 680-681.

Barco N. (1999). Manejo conservador de la ruptura prematura de membranas pretérmino. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 4 (2): 157-162.

Becker, R., Sexton, T., Smyth, S. (2018). Translational Implications of Platelets as Vascular First Responders. *Circulation Research*. 122 (3): 506-522.

Bhandari, V. (2014). Effective biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 3(3), 234-245.

Calalpa, V. (2012). Eficacia de la Proteína C Reactiva para diagnosticar corioamnionitis histológica en embarazo pretermino. Tesis de Grado. Universidad Veracruzana. México.

Daunoraviciene L. (2014). Preterm premature rupture of membranes at 32-34 weeks of gestation: duration of membrane rupture period and maternal blood indicators relation with congenital infection. *Acta Medica Lituanica*. 21 (4): 161-170.

Francia C., Galiano J., Madail A. (2013). Corioamnionitis subclínica: correlación histológica microbiológica y morbilidad neonatal. *Rev Obstet Ginecol Venezuela*. 73 (3):25-32.

García, X. (2005). Marcadores de inflamación y de antiinflamación en el síndrome coronario agudo:¿listos para usarlos en la práctica clínica? *Revista Española de Cardiología*. 2(5): 615-617.

Gutiérrez A. (2013). Volumen plaquetario medio: el tamaño sí importa. *Medicina Interna de Mexico*. 29 (3): 307-3010.

Hawrylyshyn P., Bernstein P., Milligan J., Soldin S. (1983). Premature rupture of membranes: the role of C-reactive protein in the prediction of chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol*. 147 (2): 240-6.

Lacoma A. (2010). Relevancia de los marcadores de inflamacion en el diagnostico, pronostico y nuevas formas de tratamiento de las enfermedades infecciosas. *Elsiever*, 263-265.

Lee S., Rusell A., Hellawell G. (2015). Predictive value of pretreatment inflammation based prognostic scores (neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and lymphocyte-to-monocyte ratio) for invasive bladder carcinoma. *Korean J Urol*. 56 (2):749-55.

Levin I, H. L. (2006). Erythrocyte aggregation is increased in preterm premature rupture of the membranes. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 125 (2): 199-201.

López F., Ordoñez, S. (2016). Ruptura prematura de membranas fetales: de la fisiopatología hacia los marcadores tempranos de la enfermedad. *Revista Colombiana de obstetricia y ginecología*. 57(4): 279-90.

Manzur F., Ramos Y., Quintana L., et al. (2018). Procalcitonina como marcador pronóstico y diagnóstico en pacientes con injuria miocárdica. *Archivos de Medicina*. 14 (3): 3-12.

Martínez, M. (2016). Trastornos hemorrágicos en el recién nacido. Número Extraordinario del XII Congreso del Grupo CAHT: 67-71, 2016.

Mesniladelee, A., Champion, V. (2016). Contributions of Procalcitonin in the Treatment of Neonatal Late Onset Sepsis: A Prospective Observational Study. *Journal of Pregnancy and Child Health*. 3 (3): 57-69.

Miranda, A. (2016). Nivel de proteína C-reactiva en comparación con el recuento leucocitario materno en la predicción de corioamnionitis histológica en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 62 (4), 381-388.

Nasir, IA., Mele, H., Babayo, A., Yahaya, F. (2015). Serum Procalcitonin Assay for Investigations and Clinical Management of Neonatal Sepsis: A Review. *Journal of Pediatric Infectious Diseases*. 1(1): 3-11.

Phillips C. (2017). Risk of recurrent spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *BMJ Open*. 7 (6): 25-37.

Proaño M., y Vargas D. (2017). Efectividad de la Procalcitonina como trazador infeccioso temprano y de seguimiento para acortar el tiempo de terapia antibiótica en los pacientes ingresados en el

servicio de neonatología en el periodo de tiempo junio 2015/ abril 2017 en el hospital general IESS Ibarra. Tesis de Grado. Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

Rodríguez L., González V. (2013). Proteína C reactiva y marcadores de estrés oxidativo como predictores de la corioamnionitis histológica y el parto pretérmino. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 39(2): 192-208.

Rojas, W. (2004). *Inmunología*. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas.

Romero J., Álvarez G., Ramos L. (2009). Manejo de ruptura prematura de membranas pretérmino. *Ginecol Obstet Mex*. 77 (7): 177-209.

Samsudin I. (2017). Clinical Utility and Measurement of Procalcitonin . *Clin Biochem Rev*. 38 (2): 59-68.

Smith E., Muller C., Sartorius J., White D., Maslow A. (2012). C-Reactive Protein as a Predictor of Chorioamnionitis. *J Am Osteopath Assoc*. 112 (10): 660-4.

Sorokin Y. (2010). Maternal serum interleukin-6, C-reactive protein, and matrix metalloproteinase-9 concentrations as risk factors for preterm birth < 32 weeks and adverse neonatal outcomes. *Am J Perinatol*. 27(8): 631-40.

Toprak E., Bozkurt M., Özc, I., Silahlı M., Yumru A. et al. (2017). Platelet-to-lymphocyte ratio: a new inflammatory marker for the diagnosis of preterm premature rupture of membranes. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 18(2): 122-6.

Torrez F., Morales L. (2019). Procalcitonina, como predictor subclínico de corioamnionitis. *Gac Med Bol*, 42(1): 29-31.

Tulay F., Erkan C., Bajadir S. (2014). Valor de los niveles Procalcitonina materna para la detección subclínica de infección intra amniótica en la Ruptura Prematura de Membranas. *Diario Oficial de la Federación de Asia y Oceanía de Obstetricia y Ginecología y de la Sociedad Japonesa de Obstetricia y Ginecología*. 40(4): 954-960.

Wiwanitkit V. (2005). Maternal C-reactive protein for detection of chorioamnionitis: An appraisal. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 13 (3):179-81.

Zavala, P., Navarro B., Padilla C., Lara, B. (2018). Utilidad diagnóstica del biomarcador relación plaquetas-linfocitos en rotura prematura de membranas de término y pretérmino A. *Perinatol Reprod Hum*. 32(4): 151-154.