

GUÍA CLÍNICA

RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS

Dr. Paulino Vigil-de Gracia¹, Dr. Ricardo Savransky², Dr. Juan Andrés Pérez Wuff³, Dr. Julian Delgado Gutierrez⁴, Dr. Edson Nunez de Morais⁵

RESUMEN

Los nacimientos prematuros son un gran problema en el mundo y las ruptura prematuras de membranas contribuyen en cerca de un tercio a esa prematuridad. En Latino América aproximadamente uno de cada 7 nacimientos es prematuro y la ruptura de membranas y trastornos hipertensivos son la principal causa. Una vez confirmada la ruptura de membranas, en especial las lejos del término, estamos ante una complicación obstétrica que amerita manejo muy específico y basado en pruebas (evidencia). Son factores determinantes para los buenos resultados la edad gestacional, la facilidad de atención que tenga la institución donde acude la paciente (gran problema en muchos centro de atención de primer y segundo nivel y algunos de tercer nivel en Latino América), el uso de las medidas probadas por la evidencia como lo son el uso de corticoides, los antibióticos y surfactante. En embarazos de 34 semanas y más la mejor conducta es la interrupción, es de gran ayuda la atención de neonatología en todos estos casos. Entre las 24 y 34 semanas es necesario administrar corticoides y antibióticos, y entre más lejos esta de las 34 semanas mayor será el beneficio del manejo expectante (conservador). Una de las complicaciones más comunes son la corioamnionitis y debe ser de vigilancia estricta en toda paciente con ruptura de membranas. La evidencia no muestra utilidad de los tocolíticos ni del cerclaje cervical para el manejo de las rupturas de membranas lejos del término. El uso de amniocentesis no es respaldado por la evidencia, pero son necesarias más investigaciones y el manejo ambulatorio no se justifica.

La vía del nacimiento varía según la edad gestacional, la presentación fetal, estado de bienestar fetal, siendo el porcentaje de cesáreas mayor a menor edad gestacional.

DEFINICIÓN

En Europa se calcula que 5 al 9% de los nacimientos son pretérminos y en Estados Unidos de Norte América este porcentaje alcanza el 12-13%¹. Desconocemos porcentajes en América Latina, sin embargo estadísticas de algunos hospitales confirman que es cerca de 11 al 15%²⁻⁴. Se estima que un 25 a 30% de esos pretérminos son producto de ruptura prematura de membranas¹. Los nacimientos pretérminos conllevan a grandes discapacidades como por ejemplo parálisis cerebral infantil, dificultades en el aprendizaje y conducta⁵. Por lo tanto evitar los nacimientos pretérminos es de prioridad en salud obstétrica.

La ruptura prematura de membranas es definida como espontánea cuando dicha ruptura ocurre antes del inicio de la labor de parto. Si dicha ruptura ocurre antes de las 37 semanas de gestación se denomina ruptura prematura pretérmino de membranas ovulares (RPPM)⁶. Estas pacientes con RPPM se pueden subdividir según la edad gestacional en tres grupos: **A- RPPM cerca del término**, que son aquellas pacientes con ruptura de membranas entre las 34 y 37 semanas. **B- RPPM lejos del término** que son aquel grupo de embarazadas que presentan ruptura de membranas con edad gestacional entre las 24 y 34 semanas y **C-RPPM pre-viable** cuando la ruptura ocurre antes de las 24 semanas o antes del límite de viabilidad, que puede variar según la institución u hospital donde laboramos.

Latencia es el periodo de tiempo entre la ruptura y el nacimiento del feto. Manejo conservador o expectante se refiere cuando el tratamiento consiste en prolongar o continuar el embarazo.

ETIOLOGÍA

La causa de la ruptura prematura de membranas es multifactorial y varía con la edad gestacional. En algunas pacientes más de una posible causa es encontrada. A medida que la ruptura se ocurre a menor edad gestacional se observa una mayor asociación con la infección del corion/decidua⁷, aunque en algunos casos es difícil saber si la infección es la causa o es secundaria a la ruptura de las membranas. En cambio las rupturas de membranas a mayor edad gestacional se asocian más con disminución del contenido de colágeno en las membranas⁸, el cual también puede ser secundario a algunos microorganismos que producen colagenasas, mucinasas y proteasas. Además de los dos factores ya señalados, otros

¹ Complejo Hospitalario "Dr AAM" Caja de Seguro Social, Panamá, Panamá. pvigild@hotmail.com

² Clínica y Maternidad Suizo Argentina. Av Pueyrredon 1461 (C118AAE), Buenos Aires, Argentina. rsavran@fibertel.com.ar

³ Hospital universitario de Caracas. Unidad de Perinatología "Dr Freddy Guevara Z" Universidad Central de Venezuela. japerezwulff@hotmail.com

⁴ Universidad del Valle, departamento de ginecología y obstetricia. Hospital universitario del Valle, Cali, Colombia. juliandelgado25@gmail.com

⁵ Universidad Federal de Santa María (UFMS), y Hospital Universitario de Santa María (HUSM), RS, Brasil. enmorais@terra.com.br

factores asociados a ruptura prematura de membranas son: Bajo nivel socioeconómico, fumar, enfermedades adquiridas por transmisión sexual, parto pretérminos anteriores, labor de parto pretérmino en semanas anteriores en el actual embarazo, conización cervical por tratamientos al cuello del útero, polihidramnios, embarazos múltiples, amniocentesis, cerclaje del cuello del útero y sangrados vaginales durante el actual embarazo, enfermedades pulmonares durante el embarazo, bajo índice de masa corporal^{6,9} y recientemente se ha demostrado que la suplementación con Vitamina C y E es un factor de riesgo¹⁰. A pesar de las múltiples posibilidades o factores de riesgo y de que en algunas pacientes se encuentran varios de estos riesgos, también es cierto que en otras pacientes no encontramos estos factores y en ellas es realmente desconocida la causa de la ruptura prematura de las membranas.

DIAGNÓSTICO

La RPPM ocurre en cerca del 3% de todos los nacimientos⁶, sin embargo en embarazo de término los porcentajes son muchos más altos y las complicaciones mínimas. La ruptura de membranas puede documentarse utilizando varias técnicas diagnósticas.

1- La clínica o visualización de la salida de líquido amniótico transcervical o la acumulación de líquido en fondo de saco vaginal aunado a la historia de la paciente de pérdida transvaginal de líquido confirma el diagnóstico de ruptura de membrana en cerca del 90% de los casos⁶.

2- Ecografía cuando no se visualiza salida de líquido amniótico transcervical y hay historia de salida de líquido. En estos casos la sospecha de ruptura de membranas aumenta ante la presencia de oligoamnios, sin embargo no se puede con solo observar el líquido amniótico disminuido confirmar la ruptura de membranas. En algunos casos puede observarse por ecografía una cantidad normal de líquido amniótico y existir la ruptura de membranas ovulares. Probablemente sea más útil hacer ecografía en aquellas pacientes que sospechamos de la presencia de líquido amniótico en el fondo de saco vaginal y no vemos salida transcervical, en estos casos la disminución del líquido amniótico por ecografía aumenta las posibilidades diagnósticas.

3- Prueba con Nitrazina, Consiste en usar un papel amarillo preparado para tal fin, donde lo que se cuantifica es el cambio del pH normal de la vagina (4.5-6.0) y al colocarle el líquido que sospechamos se torna de color azul/púrpura (pH 7.1-7.3), confirmando la presencia de líquido amniótico. Esta prueba puede presentar falsos positivos ante la presencia de sangre, semen, o por la presencia de vaginosis bacteriana.

4- Prueba de arborización en Helecho, Se coloca el líquido existente en el fondo de saco vaginal o de las paredes lateral de la vagina y se observa en forma de helechos al microscopio. Puede ser un falso positivo si se incluye moco cervical.

5- Amniocentesis con Índigo Carmin, al inyectarlo por vía transuterina a la cavidad diluida en solución salina, se observaría un líquido de color azul pasando por la vagina,

es una prueba indiscutible de confirmación de ruptura de membranas.

6- Fibronectina Fetal, la determinación de de fibronectina fetal a nivel cervico-vaginal ha sido recomendada por algunos investigadores, sin embargo por sus altos falsos positivos no es recomendado como prueba para diagnosticar ruptura de membranas ovulares.

RUPTURA DE MEMBRANAS EN EMBARAZO DE TÉRMINO

La ruptura prematura de membranas antes del parto ocurre en 8-10% de los embarazos a término. Muchos médicos prefieren la inducción inmediata del parto; los estudios demuestran el aumento del riesgo de morbilidad materna y neonatal adversa con el aumento del tiempo desde la ruptura hasta el nacimiento; otros médicos proponen manejo expectante basados en el aumento de las tasas de operación cesárea y en consideración de las preferencias de algunas pacientes para evitar la inducción del parto o el uso de algunos agentes farmacológicos.

El más significativo riesgo materno de la ruptura de membranas al término es la infección intrauterina, que aumenta con la duración de la ruptura de membranas¹¹. Los riesgos fetales asociados con ruptura de membranas a término incluyen compresión del cordón umbilical e infección ascendente.

Al término del embarazo, la ruptura de membranas generalmente es seguida de una aparición pronta del parto espontáneo. En grandes estudios aleatorizados, la mitad de las mujeres con ruptura de membranas que fueron manejadas expectantes tuvieron parto en las siguientes 5 horas, y 95% lo tuvieron después de las 28 horas de ruptura de membranas¹².

El aumento de la duración de la ruptura de membranas está asociado con el aumento de la morbilidad materna en 9-12 horas para corioamnionitis, 16 horas para endometritis y 8 horas hemorragia postparto.

En la gestación avanzada, se recomienda inducción sobre la base de que hay poco para ganar entre la madurez fetal y el riesgo de infección por el retraso, el cual aumenta la probabilidad de parálisis cerebral, por tanto, el manejo expectante en pacientes a término es de beneficio limitado¹³.

La monitoria de la frecuencia cardíaca fetal debe ser usada para evaluar el estado fetal. La quimioprofilaxis intraparto debe ser iniciada en pacientes con estado desconocido de infección por Streptococo del grupo B o con una historia de cultivo positivo durante el actual embarazo (el tratamiento no se inicia si hay un cultivo ano-vaginal negativo en las anteriores dos semanas). La opción terapéutica incluye las siguientes: penicilina endovenosa 5 millones de unidades en carga seguida de 2,5 millones de unidades cada 4 horas; ampicilina endovenosa 2 gr en carga seguidos de 1gr cada 4 horas; eritromicina endovenosa 500mg cada 6 horas o clindamicina endovenosa 900 mg cada 8 horas (en presencia de alergia a la penicilina). El Centro de Control de Enfermedades (CDC) en los Estados Unidos ha recomendado que la cefazolina 2gr endovenoso como dosis de carga seguido de 1 gr cada 8 horas, debiera ser usada en mujeres con una alergia a penicilina no clara o con una reacción alérgica menor¹⁴.

La evaluación fetal antenatal se recomienda durante el

manejo. Las dos pruebas más comúnmente usadas son la monitoria fetal anteparto o prueba de no stress y el perfil biofísico. El objetivo de la prueba es predecir resultados fetales adversos: compresión de cordón umbilical (secundario a oligohidramnios o anhidramnios) y corioamnionitis.

El más grande estudio realizado encontró que la inducción con oxitocina reduce el intervalo entre la ruptura de membranas y el parto al igual que la frecuencia de corioamnionitis, morbilidad febril postparto y tratamiento antibiótico neonatal sin aumentar los nacimientos por cesárea o la infección neonatal¹⁵.

RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS EN EMBARAZO PRE TÉRMINO TARDIO, 34 A 37 SEMANAS

Cuando la ruptura prematura de las membranas (RPM) ocurre en cercanías del término del embarazo y que la maduración pulmonar es evidente, la recomendación que surge es que el parto se suceda dentro de las primeras 24 horas, tratando de disminuir el tiempo de latencia⁶. Sobre la base que el tiempo de latencia incrementa las posibilidades de infección perinatal y la compresión del cordón umbilical intrauterino. Siendo la parálisis cerebral una posibilidad ante la infección intrauterina.

Existen algunas controversias, sobre el mejor manejo ante estos casos, entre 34 y 36.6 semanas que se encuentran en estudio. Si bien la infección es el principal riesgo en mantener una conducta expectante, este riesgo tiene que equilibrarse contra el riesgo de la prematuridad iatrogénica. No podemos dejar de considerar la necesidad de la compleja asistencia neonatal que no se encuentra presente en todas las maternidades.

En gestaciones entre 34 y 37 semanas el recién nacido tiene un potencial riesgo de dificultad respiratoria, dificultad en la termorregulación y en la lactancia, pero estos riesgos deben estar contrarrestados por el aumento en la incidencia de corioamnionitis asociados al manejo expectante en mujeres con ruptura prematura de membranas¹².

La evidencia histológica de corioamnionitis está presente en hasta un 50% de mujeres que tienen nacimiento prematuramente y a menudo no se asocia con síntomas o signos clínicos¹⁶. Pero este es un factor de riesgo importante para el neonato en el desarrollo de parálisis cerebral^{16,17}. Existen varios estudios aleatorizados (Spinnato 18, Mercer 19, Naef 20) que no encontraron diferencias clínicas significativas, con la actitud expectante. El tamaño de la muestra fue insuficiente para detectar cambios en sepsis neonatal o potenciales diferencias, clínicamente significativas, en el síndrome de dificultad respiratoria.

La Biblioteca Cochrane 21 incluye en este tema siete ensayos (690 mujeres) en el estudio. No se identificaron diferencias en los resultados primarios de sepsis neonatal o dificultad respiratoria. El parto prematuro aumento la incidencia de cesárea. No hubo diferencias significativas en la mortalidad perinatal global, muerte intrauterina o muerte neonatal al comparar el manejo expectante versus la finalización del embarazo. Tampoco hubo diferencias significativas en la morbilidad neonatal incluyendo hemorragia cerebro

ventricular, enterocolitis necrotizante o la duración de la hospitalización neonatal. En la evolución de los resultados maternos se encontró que el parto prematuro aumento la incidencia de endometritis pero que la finalización del embarazo con menor tiempo de latencia no tuvo efecto sobre la corioamnionitis. Los revisores concluyen que no hay pruebas suficientes para tener una definición clínica. Hasta la fecha todos los estudios clínicos han tenido deficiencias metodológicas.

Considerando que se hacen necesarios más estudios es que se encuentra en evolución un ensayo patrocinada por el Real Colegio de Obstetras de Australia y Nueva Zelanda²². En una encuesta en estos países el 49% de los obstetras tenían una conducta expectante y el 51% era participe de que se suceda el parto tempranamente.

Las hipótesis principales de este estudio son:

- 1) menor morbilidad a corto plazo neonatal y materna en comparación con el manejo expectante.
- 2) Menor costo económico en comparación con el manejo expectante.
- 3) No hay diferencia en la morbilidad y mortalidad a largo plazo.

Sin embargo en un reciente estudio 23 las admisiones a la UCIN están más asociadas al pretermino tardío con ruptura prematura de membranas que al pretermino tardío con factores de riesgo materno.

En todos los pacientes con ruptura prematura de membranas entre 34 y 37 semanas debe ser examinada la edad gestacional cierta, la presentación fetal y el bienestar fetal. Ante la presencia de evidente infección intrauterina, desprendimiento de placenta normoinsera o evidencia de compromiso fetal el nacimiento se debe suceder a la brevedad⁹.

Si no se efectuó el estudio de presencia de Estreptococo grupo B se debe efectuar la profilaxis intraparto⁹.

En pacientes con ruptura prematura de membranas se debe efectuar monitoreo electrónico fetal y de actividad uterina para evaluar compresión del cordón umbilical²⁴.

La decisión del parto está basado en múltiples consideraciones, a saber: edad gestacional, estado fetal y servicio de terapia intensiva neonatal capaz de recibir a ese recién nacido. Se recomienda derivación a centros terciarios con la útero inhibición correspondiente en situaciones en que no haya una adecuada asistencia neonatal.

Los corticosteroides antenatal no está justificado después de la semana 34^{25,26}.

RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS LEJOS DEL TÉRMINO, 24 A 34 SEMANAS

Independiente del manejo dado, la mayoría de las pacientes con RPPM lejos del término (24 a 34 semanas) terminan la gestación dentro de la primera semana luego de la ruptura.

La RPPM lejos del término conlleva riesgos maternos y riesgos fetales.

Riesgos Maternos y/o Fetales:

- 1- Infección intra-amniótica, puede ocurrir entre 13 y 60% 9,27. Es mayor a menor edad gestacional, además aumenta con los exámenes vaginales⁹.
- 2- Desprendimiento prematuro de placenta, puede presentarse entre 4-12% 28
- 3- Infección post parto, puede ocurrir entre 2 y 13% 9,27.

Riesgos Fetales:

1- El gran riesgo fetal para los recién nacidos es la prematuridad y la prematuridad significa posibilidad de síndrome de membrana hialina (problemas respiratorios), enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular, sepsis y muerte neonatal. Por lo tanto son estos los verdaderos riesgos fetales de la RPPM lejos del término^{6, 9}.

2- Síndrome de respuesta inflamatorio fetal. Es una entidad descrita hace poca más de una década y pero no está claramente entendida, sin embargo de ha descrito tanto en nacimientos de partos pretermino y en nacimientos con ruptura prematura de membranas, sobre todo lejos del término. Este síndrome es un factor de riesgo para morbilidad y mortalidad a corto plazo después del ajuste para la edad gestacional al nacimiento, además para el desarrollo de secuelas posterior como displasia broncopulmonar y daños cerebrales.

3- Compresión del cordón y prolapso del cordón umbilical. La compresión del cordón obviamente es más frecuente a menor cantidad de líquido amniótico. Esta condición se debe tener muy presente al realizar las monitorizaciones fetales electrónicas en vista que con gran frecuencia se observan desaceleraciones variables o umbilicales. En cuanto al prolapso de cordón la evaluación vaginal inicial debe descartar esta complicación y por supuesto se mantiene la posibilidad de prolapso del cordón umbilical si se mantiene el manejo conservador.

4- Oligohidramnios. La cuantificación del líquido amniótico luego de una RPM usando el índice de líquido amniótico, con valores inferiores a 5 cm se ha asociado con periodos cortos de latencia y con algunos riesgos neonatales, pero no con riesgos maternos o infección neonatal²⁹. Sin embargo el valor predictivo de un índice de líquido amniótico bajo para efectos adversos es pobre y no debe ser usado para el manejo de la RPPM.

La decisión para la terminación del embarazo depende básicamente de tres factores: Edad gestacional, condición fetal y de la capacidad de atención que tiene el hospital donde ocurra el nacimiento. Con edades gestacionales entre 24 y 34 semanas parece haber mayor beneficio dando manejo conservador al embarazo, obviamente administrando corticoides y antibióticos como veremos adelante. Sin embargo hay que hacer una diferenciación según la edad gestacional.

Para embarazadas entre las 24 y 30 semanas y ausencia de signos de infección existe un mayor beneficio del manejo conservador y aun más que en muchos hospitales de América Latina la posibilidad de sobrevida está muy disminuida. Sin embargo se debe tener presente la mayor posibilidad de

corioamnionitis con el manejo conservador^{9,27}. En cambio cuando la edad gestacional es entre las 31 y 34 semanas la evidencia y opinión de expertos es controversial. Para algunos la conducta debe ser la interrupción 30 y para otros se debe evaluar la posibilidad de dar un manejo conservador³¹. La mejor decisión es probablemente dar manejo conservador a estas edades gestacionales hasta que inicia labor de parto. Definitivamente ante la sospecha de infección intra-amniótica, signos de compromiso fetal o evidencia de maduración pulmonar la mejor conducta es la interrupción.

RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS ANTES DE LAS 24 SEMANAS

La ruptura prematura de membranas previsible (antes de 24 semanas de gestación) confronta al médico y al paciente con un dilema difícil. Las pacientes deben ser aconsejadas acerca del impacto para la madre y el neonato del parto inmediato y los riesgos y beneficios del manejo expectante. El consejo debe incluir una aproximación real de los resultados neonatales, incluyendo la disponibilidad de monitoria obstétrica y las facilidades de cuidado intensivo neonatal. La decisión del parto está basada en la edad gestacional y el estado fetal y el tiempo considerado optimo, varía entre instituciones.

Los estudios muestran que la supervivencia aumenta con la edad gestacional de la ruptura de membranas y el peso al nacer. Esto podría indicar que la latencia es un factor importante en la supervivencia neonatal de estos pacientes. Sin embargo, aparecen varios factores que aumentan la morbilidad y la mortalidad fetal. El debate se ha enfocado en las consideraciones reconocidas e hipotéticas alrededor del riesgo de la infección perinatal (corioamnionitis, infección materna, sepsis neonatal, leucomalasia periventricular y alteraciones del desarrollo), riesgos de oligohidramnios (compresión del cordón, hipoplasia pulmonar y broncodisplasia broncopulmonar), y mortinato (abrupto de placenta y accidentes de cordón). El reconocimiento de estas complicaciones ha permitido esfuerzos para evaluar los manejos y posibles intervenciones para disminuir la morbilidad y mortalidad de la madre y el feto³².

En los estudios, el 24-71% requieren parto como resultado de amnionitis y más del 50% de las pacientes tiene el nacimiento en la primera semana de evaluación expectante. La mortalidad perinatal es alta (34-75%). Los riesgos más significativos del feto están relacionados con la prematuridad³³.

En edad gestacional menor de 16 semanas, el diagnóstico es difícil y la clínica requiere el apoyo de la evaluación ecográfica. La historia típica de ruptura de membranas no es tan clara y si se observa líquido amniótico ausente o muy reducido, debe excluirse la agenesia renal o la obstrucción de la vía urinaria. La mayoría de los protocolos ofrecen terminación del embarazo en esta situación. Si hay algún signo de corioamnionitis en la madre: fiebre, secreción vaginal anormal, aumento del recuento de glóbulos blancos u otros reactivos de fase aguda (VES, Proteína C Reactiva), deben ser dados antibióticos para reducir el riesgo de sepsis materna³⁴.

Entre las 16-24 semanas de embarazo, el pronóstico continua siendo pobre pero con alguna mayor esperanza. La serie de casos publicada muestran que las tasas de supervivencia pueden ser tan altas como 46%. Sin embargo estos datos

deben ser interpretados con precaución dado que la supervivencia es mejor en el extremo superior de este rango de edad gestacional. La infusión de líquido amniótico ha sido propuesta como un posible tratamiento; sin embargo, el líquido es expulsado después de la infusión y a menudo se debe repetir el procedimiento con una punción transabdominal que aumenta la probabilidad de infección y de parto pretermino. La profilaxis usando antibióticos para prolongar la latencia y una dosis simple de esteroides antenatal puede ayudar a reducir el riesgo de infección y la morbilidad neonatal dependiente de la edad gestacional^{35,36}.

Consejería a las pacientes: Manejo expectante o inducción del parto. Profilaxis para Streptococo del grupo B no recomendada. Esteroides no recomendados. Antibióticos: datos incompletos para uso en latencia prolongada³⁷.

Pocos estudios tienen probado información acerca del seguimiento a largo plazo basado en el manejo actual y estrategias obstétricas óptimas de la ruptura prematura de membranas permanece muy controversial. El manejo óptimo para el parto debe ser individualizado teniendo en cuenta las características de cada paciente, las facilidades disponibles de preferencias de las pacientes y la experiencia del médico

RUPTURA DE MEMBRANAS POST AMNIOCENTESIS

La amniocentesis en la actualidad es un procedimiento invasivo seguro en manos experimentadas³⁸. La pérdida de líquido amniótico posterior al procedimiento ocurre en el 1 al 2% de los casos dentro de las siguientes 24 a 48 horas³⁹. Sin embargo este riesgo aumenta cuando se realiza la amniocentesis antes de las 15 semanas de gestación 40. En el 90% de los casos la pérdida de líquido es escasa y la evolución es satisfactoria y auto limitada antes de siete días con reposo y manejo expectante, asociándose a un buen resultado perinatal con recuperación satisfactoria del volumen de líquido amniótico⁹. Si la pérdida de líquido se prolonga por más de dos semanas, disminuye la probabilidad de cierre espontáneo asociándose a mal pronóstico⁴⁰.

En general se estima que el riesgo de pérdida del embarazo posterior a la salida de líquido post amniocentesis es de 0,06%, sin embargo en esta cifra influye la experiencia del operador, número de punciones, presencia de sangrado vaginal y cantidad de pérdida de líquido amniótico⁴¹.

En la actualidad se propone un método de sellado de las membranas amnióticas cuando hay ruptura iatrogénica de membranas como la amniocentesis, en ausencia de infección y cuando a pesar del manejo expectante persiste la pérdida de líquido. Este procedimiento se conoce como "Amniopatch" (parche amniótico) y consiste en la infusión intra-amniótica de plaquetas seguido de crioprecipitado, con la finalidad de restablecer el vínculo amniocorial, siendo esta terapia una alternativa terapéutica para prolongar el embarazo y mejorar el pronóstico perinatal^{42,43}.

UTILIDAD DE LOS CORTICOIDES

Hay abundante evidencia de la utilidad de los esteroides prenatales cuando existe la posibilidad de un nacimiento en embarazos entre las 24 y 34 semanas²⁶. Los corticoides reducen la morbilidad y mortalidad de manera muy significativa

a estas edades gestacionales, por lo que la no administración sería más bien un perjuicio. Los corticosteroides disminuyen el síndrome dificultad respiratoria, RR = 0.66(0.59-0.73) la hemorragia intraventricular, RR = 0.54 (0.43-0.69), la enterocolitis necrotizante, RR = 0.46 (0.29-0.74), incluso las infecciones sistémicas en los dos primeros días post nacimiento, RR 0.56 (0.38-0.85) y la disminución de estas morbilidades lleva a una reducción de la mortalidad neonatal en cerca de un tercio, RR 0.69 (0.58-0.81)²⁶. La mayoría de los ensayos clínicos no son en pacientes con ruptura de membranas, y algunos son en combinación con antibióticos, sin embargo los resultados en pacientes con RPPM demuestran iguales resultados^{26,44}.

Dosis y Esteroide. Es clara la utilidad de Dexametasona y Betametasona en la reducción de las morbilidades y mortalidad asociada a la prematuridad. No se ha probado que otro tipo de corticoide que sea seguro y útil para estas complicaciones. Tampoco hay evidencia que demuestre el predominio claro de uno de estos dos esteroides, por lo que la razón para usarlo depende de la disponibilidad⁴⁵.

Dexametasona: Esquema de 24 mg dividido en 4 dosis de 6 mg administradas intramuscular cada 12 horas.

Betametasona: Esquema de 24 mg dividido en dos dosis de 12 mg administradas intramuscular separadas por 24 horas.

En la actualidad no hay evidencia que demuestre la utilidad de repetir esquema luego de 7 días en caso de que el embarazo con la RPPM se prolongue más allá de la semana. No se debe administrar antes de las 24 semanas y aun investigando por su utilidad en preterminos tardíos.

El corticoide elegido debe ser administrado independiente del uso de antibióticos o del uso o no de tocolíticos.

UTILIDAD DE LOS ANTIBIÓTICOS

El añadir antibióticos como terapia en pacientes con RPPM lejos del término ha sido ampliamente estudiada 6,29,46,47. El tratamiento va dirigido a prevenir la infección ascendente a la decidua, a prolongar el embarazo, a reducir las infecciones neonatales y a reducir las morbilidades dependientes de la edad gestacional 6,9. Existe una significativa reducción de corioamnionitis 47, RR = 0.66(0.46-0.96), reducción de nacimientos en las primeras 48 horas, RR = 0.71(0.58-0.87), reducción de nacimientos en los primeros 7 días, RR = 0.79(0.71-0.89). Además menor infección neonatal 47, RR = 0.67(0.52-0.85), menor uso de surfactante, RR = 0.83(0.72-0.96), menor uso de terapia con oxígeno, RR = 0.88(0.81-0.96), también se ha encontrado menos alteraciones ecográficas cerebrales usando antibióticos 47 RR = 0.81 (0.68-0.98).

Basados en la evidencias disponibles, la terapia con antibióticos en pacientes con RPPM lejos del término debe darse por 7 días y debe ser con dos antibióticos. Los 2 antibióticos pueden ser administrados por vía parenteral y/o oral y deben ser Ampicilina o Amoxicilina más Eritromicina.

Esquema por las primeros dos días: Ampicilina 2 g intravenoso cada 6 horas, más Eritromicina 250 mg intravenoso cada 6 horas^{6,9}.

Esquema por los últimos 5 días: Amoxicilina 250 mg por vía oral cada 8 horas más Eritromicina 333 mg vía oral cada 8 horas^{6,9}.

La combinación de Ampicilina con ácido clavulánico parece no generar beneficios y puede ser perjudicial (mayor incidencia de enterocolitis necrotizante neonatal, RR = 4.72 (1.57-14.23), por lo tanto no es recomendada^{9,47}.

Se debe tomar en consideración que la terapia con antibióticos en estas pacientes también lleva el objetivo de tratar la infección contra el *Streptococo* del grupo B.

USO DE TOCOLITICOS

El uso de tocolisis profiláctica después de la RPM pretermino ha demostrado prolongar el tiempo de latencia en el corto plazo^{48,49} mientras que el uso de tocolisis terapéutica (después de contracciones) no ha demostrado prolongar al tiempo de latencia⁵⁰.

Con la tocolisis agresiva se encontró que ésta no se asocia con un tiempo de latencia mucho mayor, (3.8 frente a 4.5 días p= 0.16)⁵¹. Otras investigaciones concluyen que la corioamnionitis y un tiempo de latencia de más de una semana logrado por el uso prolongado de tocolisis, disminuye las ventajas de la mayor edad gestacional⁵². Sin embargo el mayor índice de mortalidad perinatal se encuentra directamente relacionado con las complicaciones de la prematuridad. Las secuelas a largo plazo neurológicas o de dificultad respiratoria crónica tienen estricta vinculación con los recién nacidos antes de las 32 semanas o menores de 1500 gr. En cambio hay una menor morbilidad y mayor sobrevivencia en los recién nacidos entre 32 a 36 semanas de gestación, aunque requieren de una mayor hospitalización.

Una revisión efectuada por la Biblioteca Cochrane⁵³ en que se incluyeron ocho estudios con un total de 408 mujeres compararon la tocolisis con ninguna tocolisis, la tocolisis no se asoció con un efecto significativo sobre la mortalidad perinatal en mujeres con RPM (RR 1.67; IC 95% 0.85 - 3.29). La tocolisis se asoció con un aumento en el Apgar con menos de 7 a los 5 minutos (RR 6.05; IC 95% 1.65 - 22.2). Para los pacientes con RPM menor a 34 semanas, se observó un aumento significativo de corioamnionitis en los pacientes que recibieron tocolisis.

Una gran variedad de medicaciones se utilizan para suprimir las contracciones uterinas a saber: beta-agonistas, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la prostaglandina sintetas, sulfato de magnesio y antagonistas de los receptores de oxitocina. El objetivo primario es demorar el parto y permitir la administración de un curso completo de corticosteroides y antibióticos.

Los tocolíticos son fármacos potentes y peligrosos que deben tener una selección y monitorización adecuada con un equipo asistencial, experto en su manejo. En la terapéutica útero inhibidora hay efectos deseados, fisiológicos en el miometrio y efectos adversos, fisiológicos fuera del miometrio como así también efectos no fisiológicos en el miometrio o fuera del miometrio.

El tratamiento con beta-agonistas solo es efectivo en la prolongación del embarazo en 24hs. (RR 0.31; IC 95% 0.24 - 0.41)⁵⁴. Siendo las complicaciones maternas severas: edema pulmonar, taquicardia, palpitaciones, hipotensión, infarto de miocardio, etc. Y las complicaciones en el recién nacido: taquicardia, hipercalcemia, hipoglucemia, arritmias, etc. No se encontró significación estadística en muerte perinatal, síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia grado IV, enterocolitis necrotizante y patente de ductus⁵⁵.

De los fármacos antagonistas del calcio, la nifeditina es la más utilizada. En un meta-análisis de 1029 mujeres en 12 ensayos, comparando los bloqueadores de calcio con otro agente tocolítico, revelan una significativa reducción del parto a 7 días y antes de 34 semanas⁵⁶. La nifedipina no tiene licencia para su utilización, las Agencias de Medicamento Americana y Europea no la han aprobado en razón de sus efectos adversos.

Dentro de los antiprostaglandínicos la más utilizada es la indometacina, esta se administra como droga de segunda línea y lejos del término del embarazo, dado que agrava el oligohidramnios. Sus efectos adversos son: el cierre precoz del ductus, enterocolitis necrotizante, hemorragia endocraneana y alteraciones del flujo renal⁵⁷.

Con sulfato de magnesio no se encontró diferencia en prevenir el parto a 48 horas ni a 7 días. Sin embargo en 1995 se publica el primer artículo caso – control que demuestra en preterminos menores de 34 semanas la utilización del sulfato de magnesio en bajas dosis para prevenir la parálisis cerebral⁵⁸. La dosis de carga es de 4 g a 6 g y de 1- 2 g/h. durante 12- 24 horas., el aumento en la dosis excede la ventana terapéutica⁵⁹. La cantidad de casos (NNT) necesarios para prevenir un caso de parálisis cerebral en los recién nacidos es de 52⁶⁰. Evidencias recientes avalan este estudio⁶⁰ y el ACOG en su Comité de Opinión N° 455 define la neuroprotección que genera el sulfato de magnesio⁶¹.

El atosiban es un antagonista de los receptores de oxitocina que tiene un modo de acción específica, bloqueando los receptores de oxitocina con un buen perfil de seguridad y un rápido inicio de la acción útero inhibidora. La seguridad clínica materna es superior a la de los otros tocolíticos, demostrado en el "Estudio de Evaluación de la Eficacia del Atosiban en Europa" (TREASURE)⁶². Desconocemos estudios con esta droga en pacientes RPPM.

Varios estudios de la práctica clínica revelan la mayor utilización de tocolisis en ruptura prematura de membranas. Un estudio sobre 731 Miembros del Real Colegio de Obstetras y Ginecólogos de Australia y Nueva Zelanda revela que la tocolisis después de una RPM ha sido utilizada por el 75% de los obstetras⁶³. Similar estudio sobre 1375 especialistas en medicina materno- fetal en Estados Unidos encontraron que el 73% administraba terapia tocolítica después de la RPM⁶⁴, esto a pesar de faltar clara evidencia que sustente su uso.

USO DE CERCLAJE

No hay estudios prospectivos disponibles que guíen la toma de decisiones en cuanto al cuidado de la mujer con RPPM y cerclaje cervical⁹ y los estudios que comparan la remoción

del cerclaje versus la retención del mismo luego de la RPPM, tienen resultados contradictorios^{65,66}. Algunos estudios encuentran una significativa prolongación del embarazo con la retención del mismo 66, sin influir de manera positiva en la reducción de la morbimortalidad fetal. Por otra parte revisión de la literatura reciente, sugiere que la retención del cerclaje cervical después de la RPPM por 24 horas, se ha asociado a incremento de la morbilidad infecciosa materna^{67,68}, con prolongación de la gestación por 48 horas y aumento de la sepsis y muerte neonatal. La remoción del cerclaje es la terapéutica recomendada previo a la administración de inducción de maduración fetal en fetos entre 28 a 34 semanas^{9,68}.

USO DE AMNIOINFUSION

La amnioinfusión se ha utilizado con fines diagnósticos y terapéuticos. En casos seleccionados donde hay disminución del líquido amniótico, este procedimiento contribuye a la contemporización del embarazo, instilando en la cavidad amniótica solución isotónica al 0.9% a 37grados centígrados³⁸. Aunque la revisión de la base de datos de Cochrane en el año 2000 que compara la amnioinfusión versus el manejo expectante en RPM, no encontró diferencias estadísticamente significativas en relación al número de cesáreas, mortalidad neonatal y baja puntuación de Apgar, con disminución de patrones no tranquilizadores de la frecuencia cardíaca fetal el grupo tratado con amnioinfusión, hallazgo este que coincide con la revisión de Cochrane sobre amnioinfusión para compresión de cordón umbilical, concluyendo la falta de evidencia para el uso de amnionfusión en RPPM⁶⁹. Sin embargo otros estudios y algunos más recientes reportan la utilidad de la amnioinfusión seriada en casos de RPM, prolongando el período de latencia, con disminución de la mortalidad perinatal y sepsis neonatal^{70,71}. Se requiere de más investigaciones para definir la utilidad en el manejo de la RPPM.

INFECCIÓN INTRAAMNIÓTICA (CORIOAMNIONITIS)

La infección intra-amniótica o corioamnionitis es definida clínicamente como un cuadro que incluye temperatura mayor a 38 ° C y más dos de los siguientes hallazgos⁷²: taquicardia materna superior a 100 latidos por minutos, taquicardia fetal mayor a 160 latidos por minutos, sensibilidad uterina, descarga transcervical mal oliente, conteo de leucocitos mayor a 15 000/mm3 (sin uso de corticoides). La corioamnionitis es frecuente en embarazos con ruptura prematura de membranas, sin embargo la frecuencia varía según la edad gestacional. Se considera que en embarazos mayores de 34 semanas la frecuencia oscila entre 5 y 10%, en cambio en embarazos menores de 30 semanas puede ser hasta un 60%. Recordar que la infección intra-amniótica no significa necesariamente infección fetal, de hecho sólo se encuentra infección fetal en cerca del 20 de los neonatos donde se diagnosticó corioamnionitis. La infección clínica del espacio intra-amniótico es una indicación para la administración de antibióticos y la interrupción inmediata del embarazo.

La evidencia histológica de corioamnionitis está presente

en hasta un 60% de mujeres que tienen nacimiento prematuramente y usualmente no encontramos síntomas o signos clínicos¹⁶. Pero este es un factor de riesgo importante para el neonato en el desarrollo de parálisis cerebral^{16,17}. La infección intra-amniótica aumenta con los exámenes vaginales⁹.

El añadir antibióticos como terapia en pacientes con RPPM lejos del término ha sido ampliamente estudiada^{6,29,46,47}. El tratamiento va dirigido a prevenir la infección ascendente a la decidua, a prolongar el embarazo, a reducir las infecciones neonatales y a reducir las morbilidades dependientes de la edad gestacional^{6,9}. Usando antibióticos se demuestra una significativa reducción de corioamnionitis⁴⁷, RR = 0.66(0.46-0.96).

Hay una significativa asociación clínica e histológica entre corioamnionitis y parálisis cerebral⁷³. Además de los criterios clínicos ya definidos de corioamnionitis, es recomendable hacer cultivos del líquido en pacientes con manejo conservador y análisis de la placenta luego del nacimiento. A pesar de todo esto se requiere mejorar en el diagnóstico de infección intra-amniótica, en especial cuando se decide dar manejo conservador, pues las estrategias para prevenir o reducir la corioamnionitis lleva a reducción de la parálisis cerebral⁷³.

MANEJO DE RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS EN CASA

La hospitalización para reposo en cama y reposo pélvico está indicada después de ruptura prematura de membranas pretermino una vez la viabilidad ha sido alcanzada. Dado que la latencia es generalmente breve, que la infección fetal e intrauterina puede ocurrir de manera súbita y que el feto está a riesgo de compresión del cordón umbilical, la vigilancia continua de la madre y su feto es recomendada una vez ha sido alcanzado el límite de la potencial viabilidad.⁷⁴

Las pacientes con ruptura prematura de membranas que tienen largo periodo de latencia resultan en hospitalizaciones largas. Aunque el reposo en cama es defendido, no hay evidencia del riesgo de morbilidad materna.

La reducción en los costos de los cuidados de salud con el cuidado en casa es atractiva, es importante valorar que tales manejos no estén asociados con el aumento del riesgo y costos relacionados a la morbilidad y mortalidad perinatal. Como resultado de, reposo en casa /manejo expectante un antibiótico de amplio espectro, esteroides antenatales y evaluaciones seriadas maternas y fetales son frecuentemente empleados. Estas terapias están diseñadas para prolongar el embarazo y reducir la morbilidad neonatal. Para pacientes con ruptura prematura de membranas pretermino y un feto viable, la seguridad del manejo expectante en casa no ha sido establecida. Un estudio clínico de egreso después de ruptura prematura de membranas pretermino, sugiere que pocas pacientes serían elegibles para el egreso y cuidado en casa. Únicamente 67 de 349 mujeres (18%) fueron elegibles para cuidado en casa anteparto después de 72 horas de hospitalización (cultivo cervical negativo, no evidente parto ni infección intrauterina o compromiso fetal)⁷⁵.

Las pacientes fueron monitorizadas con registros de temperatura, pulso cada 6 horas, control diario de actividad fetal, monitoria fetal anteparto y recuento de glóbulos blancos dos veces por semana; semanalmente ecografía y examen visual del cérvix. Los criterios adicionales para incluirse en el estudio incluyeron: embarazos únicos, no evidencia clínica de infección, presentación cefálica; máximo bolsillo vertical de líquido amniótico de al menos 2 cm, cérvix dilatado menor de 4 cm y residencia dentro del área local. Estos investigadores no encontraron diferencias estadísticas significativas entre los grupos con respecto a las características clínicas, latencia, edad gestacional al parto, infección y resultados perinatales 76. Estas estrategias están dirigidas a evitar la infección al igual que optimizar el resultado neonatal, incluye administrar de esteroides y antibióticos y evitar el examen digital.

El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología, recomienda "Si el manejo conservador de la ruptura prematura de membranas es el propuesto, la paciente debe ser admitida para facilitar el parto de emergencia por desprendimiento de placenta, mal presentación fetal en el parto y/o distress fetal debido a compresión del cordón o infección en el útero"⁷⁷.

No hay datos para guiar el manejo ambulatorio de las pacientes, pero en caso es escoger esta medida por parte del paciente y su médico, las visitas en casa una o dos veces por semana, el reposo en cama y la monitorización de la temperatura parece una estrategia razonable.

VIA PARA LA TERMINACIÓN DEL EMBARAZO

Las pacientes con RPPM deben ser evaluadas regularmente por inicio de labor de parto, por infección, por posible desprendimiento de placenta. Se debe hacer monitorización fetal electrónica por lo menos una vez por día sobre todo por la vigilancia por la posible complicación fetal que es tan frecuente como 32 a 76%⁷⁸.

Cuando se decide no dar manejo conservador a una paciente con RPPM lejos del término, o cuando inicia labor de parto, o cuando se logra las 34 semanas, nos preguntamos cuál es la mejor vía para el nacimiento, cesárea o parto? En verdad hay poca evidencia sobre cuál será la mejor vía y usualmente la decisión depende del médico tratante y su experiencia. Los estudios existentes son reportes de casos o experiencias de series y sin llegar a conclusiones firmes⁷⁹. Existe una tendencia que muestra mejores resultados si se hace cesárea en caso de embarazos menores de 30 semanas y más impactante si la presentación es podálica⁷⁹. Se requieren más investigaciones sobre la mejor vía para el nacimiento en aquellos casos con RPPM.

REFERENCIAS

1. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75-84.
2. Lasso M. Informe estadístico anual. Departamento e Neonatología CH "Dr AAM" Caja de Seguro Social, Panamá. 2010.
3. Faneite P. Parto Pre-término. Impacto perinatal y la medicina genómica. *Gac Med Caracas* 2010;118(4):292-304.
4. Departamento administrativo nacional de estadísticas (DANE), www.dane.gov.co/files/investigaciones/población/

5. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Alncet* 2008;371:261-9.
6. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003;101:178-93.
7. Bendon RW, Faye-Peterson O, Pavlova Z, Qureshi F, Mercer B, Miodovnik M et al. Fetal membrane histology in preterm premature rupture of membranes: Comparison to control, and between antibiotic and placebo treatment. *Pediatr Dev Pathol* 1999;2:552-8.
8. Skinner SJ, Campos GA, Liggins GC. Collagen content of human amniotic membranes: Effect of gestation length and premature rupture. *Obstet Gynecol* 1981;5:487-9.
9. ACOG practice Bulletin. Premature rupture of membranes. Number 80, April 2007.
10. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP, Hassan SS. Supplementation with vitamins C and E during pregnancy for the prevention of preeclampsia and other adverse maternal and perinatal outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:503.e1-12.
11. Tran SH, Cheng YW, Kaimal AJ, et al. Length of rupture of membranes at term and infectious maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:700.e1-700.e5.
12. Hannah ME, Ohlsson A, Farine D, et al. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term: TERMPROM Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334(16):1005-10.
13. Dare MR, Middleton P, Crowther CA, Flenady VJ, Varatharaju B. Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of the membranes at term (37 weeks or more). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1[DOI:10.1002/14651858.CD005302.pub2]
14. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep* 1996;45:1-24.
15. Lieman JM, Brumfield CG, Carlo W, Ramsey PS. Preterm premature rupture of membranes: is there an optimal gestational age for delivery? *Obstet Gynecol* 2005; 105:12-7.
16. Wu YW, Colford JM. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis. *JAMA*. 2000; 284: 1417-1424
17. Gaudet LM, Smith GN. Cerebral palsy and chorioamnionitis: the inflammatory cytokine link. *Obstet Gynecol Surv.* 2001; 56: 433-436.
18. 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; 69:196-201.
19. 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: 775-782.
20. Naef RW, Allbert JR, Ross EL, Weber BM, Martin RW, Morrison JC. Premature rupture of membranes at 34 to 37 weeks gestation: aggressive versus conservative management. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 178: 126-130.
21. Buchanan S, Crowther C, Levett K, Middleton , Morris . Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37

- weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Mar 17;(3):CD004735.
22. Australian PPR0MT (Pre- term Pre-labour Rupture of the Membranes Close to term ISRCTN 44485060) trial.
23. Carter MF, Xenakis E, Holden A, Dudley D. Neonatal intensive care unit admissions and their associations with late preterm birth and maternal risk factors in a population- based study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011 May 19 (on line)
24. Smith CV, Greenspoon J, Phelan JP, Platt LD. Clinical utility of the nonstress test in the conservative management of women with preterm spontaneous premature rupture of the membranes. *J Reprod Med* 1987; 32: 1-4.
25. ACOG. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation Committee Opinion No. 273. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 871-3
26. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Review* 2006, Issue 3. Art. No.: CD004454. DOI: 10.1002/14651858. CD004454. pub 2.
27. Mercer BM. Management of premature rupture of membranes before 26 weeks' gestation. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992;19:339-51.
28. Annath CV, Savitz DA, Williams MA. Placental abruption and its association with hypertension and prolonged rupture of membranes: a methodologic review and metaanalysis. *Obstet Gynecol* 1996;88:309-18.
29. Mercer BM, Rabello Ya, Thurnau GR, Miodovnik M, Goldenberg RL, Das AF et al. The NICHD-MFMU antibiotic treatment of preterm PROM study: impact of initial amniotic fluid volumen on pregnancy outcome. NICHD-MFMU Network. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:438-45.
30. Hartling L, Chiari R, Friesen C et al. A systematic review of intentional delivery in women with preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19:177-87.
31. Strevens H, Allen K, Thornton JG. Management of premature prelabor rupture of the membranes. *Ann N.Y. Acad Sci* 2010;1205:123-9.
32. Dewan H, Morris JM. A systematic review of pregnancy outcome following preterm premature rupture of the membranes at a previsible gestational age. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001; 41:389-94.
33. Grisaru-Granovsky S, Eitan R, Kaplan M, Samueloff A. Expectant Management of Midtrimester Premature Rupture of Membranes: A Plea for Limits. *J Perinat* 2003; 23, 235-239.
34. Sandy J, Falk, MD. Expectant Management in Spontaneous Preterm Premature Rupture of Membranes between 14 and 24 Weeks' Gestation. *J Perinat* 2004; 24:611-616
35. Dinsmoor M, Rebecca R, Haney E, Goldstein M, MacKendrick W. Outcomes after expectant management of extremely preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obst Gynecol*. 2004.190: 183e7
36. Mercer BM. The management of preterm premature rupture of the membranes near the limit of fetal viability. *Am J Obst Gynecol* 2009; 201(3):230-40
37. Mercer BM. Management of premature rupture of membranes before 26 weeks' gestation. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992; 19:339-51.
38. Bermudez C, Perez-Wulff J, Gonzalez F. Procedimientos invasivos guiados por ultrasonido, en Ultrasonografía en obstetricia y diagnóstico perinatal. Ed journal 2003; 27: 607-640.
39. Ralston SJ, Craigo SD. Ultrasound-guided procedures for prenatal diagnosis and therapy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2004;31: 101- 123.
40. Abboud P, Zejli A, Mansour G, Monnoyer Y, Houareau LG, Bart H, Bock SJ. Amniotic fluid leakage and premature rupture of membranes after amniocentesis. A review of the literature. *Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2000;29(8):741-745.
41. Papantoniou NE, Daskalakis GJ, Tziotis JG, et al. Risk factors predisposing to fetal loss following a second trimester amniocentesis. *Br J obstet Gynaecol*. 2001; 108: 1053-1056.
42. Sipurzynski-Budrass S, Macher S, Haeusler M, Lanzer G. Successful treatment of premature rupture of membranes after genetic amniocentesis by intra-amniotic injection of platelets and cryoprecipitate (amniopatch): a case report. *Vox Sang*. 2006 Jul;91(1):88-90
43. Quintero R, Romero R, Dzieczkowski J, et al. Sealing of ruptured Amniotic membranes with intra-amniotic platelet cryoprecipitate plug. *Lancet* 1996; 347: 1117.
44. Pattinson RC, Makin JD, Funk M, Delport SD, Macdonald AP, Norman K, et al. The use of dexamethasone in women with preterm premature rupture of membranes- a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Dexiprom Study Group. S Afr Med J* 1999;89:865-70.
45. Brownfoot FC, Crowther CA, Middleton P. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, pub2:CD006764.
46. Egarter C, Leitich H, Karas H, Wieser F, Husslein P, Kaider A, et al. Antibiotic treatment in premature rupture of membranes and neonatal morbidity: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:589-97.
47. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database of Syst Rev* 2010, Issue 8: CD001058.
48. Christensen KK, Ingemarsson I, Leideman T, Solum H, Svenningsen N. Effect of ritodrine on labor alter premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 187- 90
49. Weiner CP, Renk K, Klugman M. The therapeutic efficacy and cost- effectiveness of aggressive tocolysis for premature labor associated with premature rupture of the membranes (published erratum appears in *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 785). *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 216-22.
50. Garite TJ, Keegan KA, Freeman RK, Nageotte MP. A randomized trial of ritodrine tocolysis versus expectant management in patients with premature rupture of membranes at 25 to 30 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 388- 93.
51. Di Renzo GC, Cabero Roura L; the European Association of Perinatal medicine Study Group on "Preterm Birth". Guidelines for the management of spontaneous preterm labour. *J Perinat Med* 2006; 34: 359-66.
52. Wolfensberger A, Zimmermann R, von Mandach U. Neonatal mortality and morbidity after aggressive longterm tocolysis for premature rupture of the membranes. *Fetal Diagn Ther* 2006; 21: 366-73.
53. Keirse MJNC. Betamimetic tocolytics in preterm labour. In: Enkin MW, Keirse MJNC, Renfrew MJ, et al, eds. *Pregnancy*

and Childbirth Module of The Cochrane Database of Systematic Reviews. 1995.

54. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. The Cochrane Library, Copyright 2003. Most recent Update: August 29, 2002.

55. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 1999 Nov;94(5 Pt 2):869-77. Review.

56. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DNM, et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. The Cochrane Database of Systematic Reviews. The Cochrane Collaboration. 2003; 1.

57. Norton M, Merrill , Cooper B, Kuller J, Clyman R. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Engl J Med* 1993 Nov 25;329(22):1602-7.

58. Nelson- Grether. Can Magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics* 1995; 95: 263- 9.

59. Pryde P, Mittendorf . Contemporary usage of obstetric magnesium sulfate: indication, contraindication, and relevance of dose. *Obstet Gynecol* 2009 Sep;114(3):669-73.

60. Agustin Conde- Agudelo, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks gestation: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2009.

61. ACOG. Committee Opinion N° 455: Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. *Obstet Gynecol*. 2010 Mar; 115 (3): 669- 71.

62. Husslein P, Cabero-Roura L, Dudenhausen J, Helmer H; Frydman R, Rizzo N, Schneider D, on behalf of the TREASURE study group. Clinical practice evaluation of atosiban in preterm labour management in six European Countries. *BJOG* 2006; 113 (Suppl. 3): 105- 110.

63. Buchanan S, Crowther C, Morris J. Preterm prelabour rupture of the membranes: a survey of current practice. *Aust NZJ Obstet Gynaecol*. 2004; 44:400-403.

64. Ramsey PS, Nuthalapaty FS, Lu G, et al. Contemporary management of preterm premature rupture of membranes (PPROM): a survey of maternal- fetal medicine providers. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191: 1497-1502.

65. Ludmir J, Bader T, Chen L, Lindenbaum C, Wong G. Poor perinatal outcome associated with retained cerclage in patients with premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1994; 84:823-6

66. Jenkins TM, Berghella V, Shlossman PA, McIntyre CJ, Mass BD, Pollock MA, et al. Timing of cerclage removal after preterm premature rupture of membranes: maternal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 847-52.

67. Giraldo-Isaza MA, Berghella V. Cervical cerclage and preterm PROM. *Clin Obstet Gynecol*. 2011 Jun;54(2):313-20.

68. McElrath TF, Norwitz ER, Lieberman ES, Heffner LJ. Perinatal outcome after preterm premature rupture of membranes with in situ cervical cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1147-1152.

69. Hofmeyr GJ. Amnioinfusion for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000942.

70. Ogunyemi D, Thompson W. A case controlled study of serial transabdominal amnioinfusion in management of

second trimester oligohydramnios due to premature rupture of membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 10:167-172.

71. De Santis M, Scavo M, Noia G, Masini L, Piersigilli F, Romagnoli C, Caruso A. Transabdominal amnioinfusion treatment of severe oligohydramnios in preterm premature rupture of membranes at less than 26 gestational weeks. *Fetal Diagn Ther*. 2003 Nov-Dec;18(6):412-7.

72. Vigil-De Gracia P. Ruptura prematura de membranas. En: Vigil-De Garcia P, Gallo M, Espinosa A, Routi M. Embarazo. Alto riesgo y sus complicaciones. Tomo 1. Editorial AMOLCA, 2011, pag 241-8.

73. Shatrov JG, Birch SC, Lam LT, Quinlivan JA, McIntyre S, Mendz GL. Chorioamnionitis and cerebral palsy. A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:387-92.

74. Dewan H, Morris JM. A systematic review of pregnancy outcome following preterm premature rupture of membranes at a previable gestational age. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001; 41:389-94.

75. Carlan SJ, O'Brien WF, Parsons MT, Lense JJ. Preterm premature rupture of membranes: a randomized study of home versus hospital management. *Obstet Gynecol* 1993; 81:61-4.

76. Ellestad S, Swamy G, Sinclair T, James A, Heine P, Murtha A. Preterm Premature Rupture of Membrane Management- Inpatient versus Outpatient: A Retrospective Review. *Am J Perinat*, 2008; 25: 69-74.

77. Perinatal care at the threshold of viability. ACOG Practice Bulletin No. 38. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2002; 100:617-24.

78. Waters TP, Mercer B. Preterm PROM: Prediction, prevention, principles. *Clinical Obstet Gynecol* 2011;54:307-12.

79. Mousiolis A, Papantoniou N, Mesogitis S, Baglatzi L, Baroutis G, Antsaklis A. Optimum mode of delivery in gestations complicated by preterm premature rupture of the membranes. *J Mat-Fet Neonatal Med* 2011, DOI:103109/14767058.2011.614659.

Esta guía clínica fue realizada por colegas miembros de la Federación Latino Americana de Ginecólogos Obstetras (FLASOG) expertos en el tema, quienes son los responsables del contenido. El objetivo es facilitar información a los miembros de FLASOG que les permitan un mejor cuidado a sus pacientes con patología obstétrica y/o ginecológica. Esta información no es una norma y pueden existir variaciones según la facilidad de aplicación del clínico o aparición de nuevas evidencias en investigaciones de este tópico.

La FLASOG a través del coordinador del comité científico y otros comité son los encargados de coordinar, elaborar, reproducir y divulgar estas guías. Los derechos de la guía le pertenecen a la FLASOG y los autores son responsables del contenido.