

## MANEJO DE RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS PRETÉRMINO

Fecha de búsqueda de información: Enero 2008

Fecha de elaboración: Mayo 2008

Fecha de actualización: Enero 2010

Institución responsable: Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia, A.C.

### **Coordinador del grupo:**

#### **Dr. José Antonio Ayala Méndez**

Médico cirujano, especialista en Ginecología y Obstetricia certificado. Subespecialidad en Medicina Materno Fetal, certificado. Jefe de Servicio de Medicina Materno Fetal. UMAE de Ginecología y Obstetricia «Luis Castelazo Ayala», IMSS.

### **Autores:**

#### **Dr. Juan Fernando Romero Arauz**

Médico cirujano, especialista en Ginecología y Obstetricia. Subespecialidad en Medicina Materno Fetal. Certificado por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia. Jefe de Servicio de Complicaciones Hipertensivas del Embarazo. UMAE de Ginecología y Obstetricia «Luis Castelazo Ayala», IMSS.

#### **Dra. Guadalupe Álvarez Jiménez**

Médica cirujana, especialista en Ginecología y Obstetricia. Certificada por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia. Médica adscrita al Servicio de Complicaciones Hipertensivas del Embarazo. UMAE de Ginecología y Obstetricia «Luis Castelazo Ayala», IMSS.

#### **Dr. Julio César Ramos León**

Médico cirujano, especialista en Ginecología y Obstetricia. Subespecialidad en Medicina Materno Fetal. Certificado por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia, adscrito al Servicio de Complicaciones Hipertensivas del Embarazo. UMAE de Ginecología y Obstetricia «Luis Castelazo Ayala», IMSS.

### **Revisores internos:**

#### **Dr. José Antonio Ayala Méndez**

#### **Dra. Olivia Sánchez Rodríguez**

Médica cirujana, especialista en Ginecología y Obstetricia, certificada. Subespecialidad en Medicina Materno Fetal, adscrita al Servicio de Medicina Materno Fetal. UMAE de Ginecología y Obstetricia «Luis Castelazo Ayala», IMSS.

### **Revisores externos:**

#### **Dr. Alejandro Roberto Pliego Pérez**

Graduado de la Escuela Médico Militar. Médico cirujano, especialista en Ginecología y Obstetricia, certificado. Subespecialidad en Medicina Materno Fetal, certificado. Jefe del Servicio de Embarazo de Alto riesgo en la Clínica de Especialidades de la Mujer del Hospital Central Militar de la Defensa Nacional.

#### **Dr. Fausto Moisés Coronel Cruz**

Médico cirujano, especialidad en Ginecología y Obstetricia, certificado. Subespecialidad en Medicina Materno Fetal, certificado. Coordinador del Departamento de Medicina Materno Fetal del Hospital General de México, O. D.

### **Conflicto de intereses:**

Ninguno declarado. El financiamiento de la presente Guía de Práctica Clínica ha sido en su totalidad por el COMEGO y con el apoyo de los autores participantes.



## TABLA DE CONTENIDO

Página

Resumen estructurado .....	175
Resumen de las recomendaciones .....	175
Introducción.....	177
Objetivos de la Guía .....	179
Alcance de la Guía .....	179
Material y métodos .....	179
Resultados .....	181
Anexos .....	193
Referencias bibliográficas .....	194



## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Introducción:** A pesar de la gran cantidad de información en la literatura médica existe una gran controversia y divergencia de opiniones en el manejo de estas pacientes, por lo que esta revisión pretende ser una guía y contestar las preguntas más importantes concernientes al manejo de la ruptura prematura de membranas pretérmino (RPMP), de acuerdo a la evidencia científica actual en la literatura.

**Objetivo:** Revisar la literatura médica relacionada con RPMP y recomendar el manejo basado en evidencia científica.

**Material y métodos:** Se efectuó una revisión de la literatura en The Cochrane Library y PubMed para la búsqueda de guías de práctica clínica, estudios controlados con asignación aleatoria, revisiones sistemáticas y meta-análisis, del periodo de 1983 hasta 2007.

**Resultados:** Las pacientes con ruptura prematura de membranas (RPM), entre la viabilidad fetal y antes de las 32 semanas, deben manejarse de forma expectante si no existen contraindicaciones maternas o fetales. Se deben manejar con un curso único de esteroides y antibióticos por 7 días.

**Conclusiones:** Esta Guía de Práctica Clínica permite plasmar consenso en el manejo de la RPMP y efectuar recomendaciones para disminuir la variabilidad de la atención y mejorar la calidad de la práctica clínica.

## RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

1. El diagnóstico se debe efectuar mediante la historia clínica y observación de salida de líquido amniótico por canal cervical con especuloscopia. (Nivel de evidencia II-3, Grado de recomendación B)
2. La cristalografía y nitrazina son pruebas útiles para confirmar el diagnóstico (Nivel de evidencia III). Se deben evitar tactos vaginales cuando se sospecha RPMP. (Nivel de evidencia II-3, Grado de recomendación D)
3. Las pacientes en manejo conservador con RPM remota del término, con adecuado tratamiento, el 50 a 60% nacerá en la primera semana después de la ruptura de membranas. El 70 a 75% tendrá su parto en 2 semanas, y el 80 a 85% en los 28 días siguientes a la RPM.<sup>(2,8)</sup> (Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)
4. Las pacientes con RPM entre la viabilidad fetal y antes de las 32 semanas, deben manejarse en forma expectante si no existen contraindicaciones maternas o fetales. (Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A)
5. Se debe efectuar ultrasonido. Se deben obtener cultivos cervicales para *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*. Así como cultivos para estreptococo del grupo B, si no han sido tomados en las últimas 6 semanas. Se debe determinar la necesidad de dar tratamiento profiláctico intraparto para estreptococo grupo B. (Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)
6. Se debe documentar el bienestar fetal y realizar la vigilancia materno-fetal diaria. (Nivel de evidencia de evidencia I, Grado de recomendación A)
7. Las pacientes en trabajo de parto con evidencia de corioamnioitis, compromiso fetal, muerte fetal, DPP-NI >34 SDG requieren nacimiento inmediato.<sup>(1-5)</sup> (Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)

8. La paciente deberá permanecer hospitalizada en reposo y no se realizarán tactos vaginales a menos que esté en trabajo de parto. (Nivel de evidencia II-3, Grado de recomendación B)
9. Se iniciará antibioticoterapia y un curso único de esteroides. Se debe efectuar vigilancia materna y fetal diaria. (Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A)
10. En pacientes entre 32 y 33 semanas de gestación con RPM, se debe indicar la interrupción del embarazo si se documenta madurez pulmonar fetal. (Nivel de evidencia II-3, Grado de recomendación B)
11. Se recomienda la interrupción del embarazo cuando la RPM ocurre después de las 34 semanas de gestación. (Nivel de evidencia II-3, Grado de recomendación B)
12. No se ha demostrado aumento de la prolongación del embarazo o disminución de la morbilidad neonatal con el uso de los tocolíticos en pacientes con RPMP, por lo que no se recomienda su uso rutinario. (Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)
13. En la actualidad, no se recomiendan cursos múltiples de esteroides antenatales, ya que existe evidencia en animales de que se asocian a menor peso cerebral y hepático, alteraciones en la conducta sexual y concentraciones de neurotransmisores. En humanos se ha reportado mayor incidencia de RCIU y muerte neonatal en fetos <28 SDG sin demostrarse ningún beneficio neonatal, en comparación con un curso único.<sup>(1,83)</sup> (Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A)
14. Un curso único de esteroides antenatales debe administrarse en embarazos menores a 32 semanas de gestación, para reducir el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrozante y mortalidad perinatal, sin que se relacione a un incremento del riesgo de infección materna. (Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A)
15. La eficacia de esteroides entre las 32 y 33 semanas de gestación es poco clara, pero el tratamiento puede ser beneficioso, particularmente si no existe madurez pulmonar fetal. (Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)
16. Un curso de 48 horas de antibióticos intravenosos con ampicilina y eritromicina, seguido de 5 días con amoxicilina y eritromicina está recomendado durante el manejo conservador de la Ruptura Prematura de membranas pretérmino (RPMP) para prolongar la latencia del embarazo y reducir la infección materna y perinatal, así como la morbilidad neonatal asociada a prematuridad. (Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A)
17. Debe otorgarse el tratamiento intraparto profiláctico con penicilina para prevenir la transmisión vertical del estreptococo del grupo B en pacientes portadoras con RPM y feto viable.<sup>(3,46,50)</sup> (Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A)
18. Se recomienda que el manejo conservador de la paciente con RPM remota al término se efectúe en medio hospitalario, ya que no existen suficientes estudios que demuestren la seguridad de este manejo en el domicilio de la paciente. (Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)
19. En embarazos mayores de 34 semanas se recomienda la interrupción de la gestación. (Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)
20. En embarazos viables menores a 34 semanas se valorará el manejo conservador posterior al retiro del cerclaje cervical, ya que conservar el mismo podría incrementar la morbilidad infecciosa. (Nivel de evidencia II-1, Grado de recomendación B)

21. Se recomienda valorar el riesgo potencial de transmisión del virus herpes simple contra los riesgos potenciales por prematuridad en los casos de RPM, considerar el tratamiento con aciclovir en las pacientes con infección activa y otorgar un manejo expectante, principalmente en las infecciones recurrentes, con el fin de incrementar la latencia y disminuir la morbimortalidad neonatal por prematuridad. (Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)
22. El parto por cesárea debe recomendarse a todas las mujeres con una carga viral de VIH mayor que 1,000 copias.<sup>(65)</sup> (Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)
23. Todas las mujeres embarazadas con infección por VIH deben recibir terapia antirretroviral con AZT.<sup>(65)</sup> (Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)
24. La infusión con AZT debe aplicarse al inicio del trabajo de parto o ruptura de las membranas y/o por lo menos 3 horas antes de la operación cesárea.<sup>(65,72)</sup> (Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)
25. El manejo expectante en embarazos previables no está justificado, por lo que se recomienda la interrupción de la gestación, ya que el resultado neonatal es malo con un riesgo materno elevado. (Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)
26. Existe insuficiente información para recomendar el uso de la amnioinfusión y selladores de fibrina en la práctica clínica. (Nivel de evidencia III, Grado de recomendación D)

## INTRODUCCIÓN

La ruptura prematura de membranas (RPM) se define como la solución de continuidad de las membranas corioamnióticas que se presenta antes del inicio del trabajo de parto, y ocurre en el 10% de las gestaciones.<sup>(1)</sup>

La ruptura prematura de membranas pretérmino (RPMP) es aquella que se presenta antes de las 37 semanas de gestación. Se clasifica en previable, remoto del término y cerca del término.<sup>(2)</sup>

El pronóstico perinatal y el manejo está relacionado con la edad gestacional al momento en que se rompen las membranas.<sup>(1,2)</sup>

La RPM previable es la que ocurre antes de la viabilidad fetal. Este límite de viabilidad varía de acuerdo a cada institución y experiencia de su unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). En algunos países se le considera cuando es menor de 23 semanas de gestación.<sup>(2)</sup> La RPMP que ocurre antes de las 26 semanas complica del 0.6-0.7% de los embarazos. El pronóstico neonatal es muy malo, ya que el nacimiento inmediato es letal.<sup>(2,3)</sup>

La RPM remota del término es la que se presenta de la viabilidad fetal hasta las 32 semanas de gestación. Este grupo es el que más se beneficia del manejo conservador, ya que en el nacimiento inmediato en recién nacidos con un peso menor a 1,500 gramos se asocia a elevadas complicaciones relacionadas con la prematuridad, por lo que se debe procurar prolongar el embarazo con el objetivo de reducir la morbilidad perinatal secundaria a prematuridad, vigilando estrechamente la presencia de infección, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (DPPNI), trabajo de parto y compromiso fetal debido a compresión del cordón umbilical.<sup>(1-5)</sup>

La RPM cerca del término es cuando se presenta de las 32 a 36 semanas de gestación. El principal riesgo para el neonato en este caso, consiste en que es más la infección que las complicaciones de la

prematuridad. El nacimiento expedito de un producto no infectado y sin asfixia se asocia a un mejor pronóstico, con elevada posibilidad de supervivencia y bajo riesgo de morbilidad severa. En general, la supervivencia neonatal es alta y las secuelas son poco comunes después de las 32 semanas de gestación. No es recomendable el manejo conservador en embarazos mayores de 34 semanas de gestación.<sup>(1-5)</sup>

La RPMP se presenta en el 3% de los embarazos y es responsable de una tercera parte de los nacimientos pretérmino. Es una causa importante de morbimortalidad materna y se le ha relacionado hasta con un 10% de la mortalidad perinatal. La frecuencia y severidad de las complicaciones neonatales después de la RPMP varían de acuerdo a la edad gestacional. Existe, además, riesgo de corioamnionitis, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (DPPNI) (4-12%), y compresión del cordón umbilical debido al oligohidramnios.<sup>(1,2,4)</sup>

Los riesgos más importantes para el feto con RPMP son las complicaciones de la prematuridad. El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) es la complicación más seria en todas las edades gestacionales antes del término. La enterocolitis necrozante (ENC), hemorragia intraventricular (HIV) y sepsis son poco comunes en la RPMP cerca del término.<sup>(2,6)</sup> La sepsis perinatal es 2 veces más común en la RPMP, en comparación con los recién nacidos pretérmino, después del parto con membranas intactas.<sup>(2,7)</sup>

La RPMP y la inflamación intrauterina han sido asociadas a daño neurológico fetal y con posibilidad de daño a la sustancia blanca cerebral. Se ha reportado mayor incidencia de hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, displasia broncopulmonar, parálisis cerebral y muerte neonatal en fetos expuestos a infección intrauterina. Se considera que existe una relación entre la infección subclínica intraamniótica y estas complicaciones neonatales graves, ya que estudios realizados en humanos y animales sugieren una asociación entre las concentraciones elevadas de citoquinas proinflamatorias en el líquido amniótico incluyendo la interleucina 1,6 y estas complicaciones neonatales.<sup>(2,3,4,8)</sup> Asimismo, se ha reportado que el síndrome de respuesta fetal inflamatoria representa un estado de respuesta fetal aguda similar al que ocurre en el estado de choque séptico del adulto. La interleucina 6 > 11 pg/ml en sangre fetal tomada por cordocentesis es el elemento principal para el diagnóstico de dicho síndrome.<sup>(9,10)</sup>

El riesgo de infección se eleva con disminución de la edad gestacional al momento de la RPM y con el tiempo de duración de la latencia. La corioamnionitis se presenta del 13 a 60% en pacientes con RPMP remota del término, y la endometritis posparto complica del 2 al 13% de estos embarazos. El riesgo de sepsis materna es del 0.8% y de muerte de 0.14%. El riesgo de muerte fetal es del 1-2% en la RPMP remota del término y está relacionada con infección y compromiso del cordón umbilical.<sup>(2,3,4)</sup> En embarazos de término, la apoptosis, la activación de enzimas catabólicas como las colagenasas y fuerzas mecánicas resultan en la ruptura de membranas. La RPMP probablemente ocurre por la prematura activación de estas vías y también está relacionada a procesos patológicos vinculados con infección o inflamación.<sup>(4,11)</sup>

La causa de la RPMP no se conoce con claridad, sin embargo, la infección coriodesidual o inflamación parecen tener un papel importante. La infección por estreptococos del grupo B y la vaginosis bacteriana se han asociado a RPMP. Además del efecto proteolítico de las bacterias, existe un efecto inflamatorio pronunciado en respuesta a la infección. La infección se ha demostrado por cultivos positivos de líquido amniótico y corioamnionitis histológica. Se considera que la infección intrauterina resulta de la colonización ascendente del tracto genital, ocasionado activación de los neutrofilos y macrófagos con producción de citoquinas, que promueve la producción de proteasas, prostaglandinas, metaloproteasas, apoptosis y debilitamiento de las membranas.<sup>(4,8)</sup>

Estudios han demostrado que las bacterias tienen la capacidad de cruzar las membranas corioamnióticas intactas. Existe evidencia que sugiere que la infección puede ser la causa, más que la consecuencia, de



la ruptura de membranas.<sup>(5,12,13)</sup> Se ha descrito que la interleucina 6 y el factor estimulador de colonias de granulocitos en suero materno pueden ser marcadores útiles de infección en pacientes con RPMP.<sup>(14)</sup>

La RPM se considera que tiene un origen multifactorial, ya que puede tener en una misma paciente uno o más procesos fisiopatológicos.<sup>(2)</sup>

Dentro de los factores de riesgo para RPM se encuentran infecciones de transmisión sexual, infecciones urinarias, índice de masa corporal bajo, tabaquismo, parto pretérmino previo, distensión uterina por polihidramnios o embarazo múltiple, nivel de evidencia socioeconómico bajo, conización cervical, cerclaje cervical, amniocentesis, deficiencias nutricionales de cobre y ácido ascórbico, y sangrado vaginal del segundo o tercer trimestre del embarazo. El riesgo de recurrencia de la RPMP es del 16 a 32%.<sup>(3,4)</sup> El riesgo de RPM en pacientes a las que se les realiza amniocentesis en el segundo trimestre es del 1.2% y el riesgo atribuible de pérdida del embarazo es del 0.6%.<sup>(3)</sup>

Cualquiera de estos factores puede estar asociado con RPMP, sin embargo, en muchos de los casos, puede ocurrir sin ningún factor de riesgo identificable. En muchas ocasiones, la causa fundamental de la RPM es desconocida.<sup>(2)</sup>

A pesar de la gran cantidad de información en la literatura médica, existe una gran controversia y divergencia de opiniones en el manejo de estas pacientes, por lo que esta revisión pretende ser una guía y contestar las preguntas más importantes concernientes al manejo de la RPMP de acuerdo a la evidencia científica actual en la literatura.

## **OBJETIVOS DE LA GUÍA**

- Tener un acceso fácil, actualizado y con evidencias científicas de lo que implica el diagnóstico y manejo de la paciente que sufre una ruptura prematura de membranas pretérmino.
- Ayudar a los médicos que tienen que tomar las decisiones apropiadas acerca del cuidado obstétrico de la RPMP, haciendo énfasis en la importancia del diagnóstico temprano y oportuno.
- Orientar en las medidas y el tratamiento más adecuadas y oportunas, para poder disminuir las complicaciones inmediatas y las secuelas a largo plazo.

## **ALCANCE DE LA GUÍA**

Esta guía es aplicable a mujeres en edad reproductiva o embarazadas, con o sin factores de riesgo para RPMP y podrá ser consultada por el personal médico (médicos generales, familiares, médicos que atienden servicios de urgencias, gineco-obstetras, perinatólogos, pediatras y neonatólogos) que pueden tener contacto con embarazadas de bajo y alto riesgo, que requieran apoyo en la toma de decisiones.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se integró un grupo de expertos quienes definieron los términos para la elaboración de las Guías de Práctica Clínica (GPC) del Colegio. Los tópicos a tratar fueron definidos por su importancia e impacto dentro de la especialidad. Se seleccionó la modalidad de temas para poder generalizar el contexto clínico aplicable a la práctica cotidiana. Se presenta en el orden de tema de interés, síntesis de la evidencia y el texto de la recomendación, acotando el Nivel de evidencia, Grado de recomendación y cita bibliográfica que lo soporta.

Todos los participantes fueron capacitados en la estrategia para la búsqueda electrónica de bases de datos, así como las jerarquías en la evaluación de la evidencia científica y principios sobre la elaboración de las GPC para de esta forma unificar criterios. Cada grupo de expertos definió su estrategia para la búsqueda de la información.

Se inició la búsqueda de la información por vía electrónica, teniendo como palabra clave: parto pretérmino, tal como es referida en los MeSH de PubMed: *obstetric labor, premature, premature birth*.

Se identificaron, inicialmente, las fuentes de información secundaria (guías de práctica clínica, meta-análisis o revisiones sistemáticas) en los sitios electrónicos de SUMSearch, TripDatabase, PubMed, National Guideline Clearinghouse, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) e Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Revisiones Sistemáticas (UpToDate). En su caso, para actualizar información o para analizar los datos originales, se buscaron las fuentes de información primaria en PubMed.

Toda la información recopilada debía ser de los últimos 5 años previos. Para las GPC se aplicó el criterio inicial que cumplieran con 3 requisitos: a) recientes y/o actualizadas (5 años), b) que señalaran los Grados de recomendación y Nivel de evidencia y, c) fuentes de información identificadas y relacionadas (citas bibliográficas), pero que además, aportaran resultados válidos y, una vez elaboradas, hubieran sido sometidas a revisiones externas.

Una vez que la información cumplía con los requisitos para ser valorada por los autores se hizo un análisis de la información, y por consenso entre los mismos se decidió cuál era la información que se tomaría en cuenta para la elaboración de esta GPC. La estrategia de búsqueda se presenta en el Anexo 1.

### **Criterios de inclusión**

Para la selección de una GPC y/o revisiones sistemáticas se utilizaron 3 requisitos: a) es reciente (menos de 5 años de publicación), b) señala los Grados de recomendación y Niveles de evidencia y, c) fuentes de información identificadas y relacionadas. En forma complementaria también se buscaron artículos originales obtenidos de sus fuentes primarias.

### **Criterios de exclusión**

Algunos estudios fueron rechazados por no tratar el tema en forma específica, o bien, trataban solo algún tópico relacionado con el tema. Se rechazaron también estudios que no estaban en el idioma inglés y español, o artículos que no eran accesibles por distintas razones.

### **Criterios de eliminación**

Aquellos artículos que una vez seleccionados, al hacer un análisis de su contenido no tenían soporte estadístico, no concluían nada respecto al tema, ni servían para orientar el manejo de la ruptura prematura pretérmino.

### **Modalidad de interpretación y síntesis de la evidencia**

Se estableció la aceptación de recomendaciones por el principio de consenso entre los autores directos de la GPC. Cuando ocurrió alguna discrepancia, se recurrió al análisis de los datos originales para la toma de decisiones. En caso de no haber coincidencia, se agregó el comentario de los autores expertos.

Las escalas sobre el nivel de evidencia y grado de recomendación se basan en los criterios de la U.S Preventive Services Task Force:

- I Evidencia obtenida de al menos un estudio controlado con asignación aleatoria.
- II-1 Evidencia obtenida de estudio controlado sin asignación aleatoria.

- II-2 Evidencia obtenida de estudios de cohorte o estudios de casos y controles analíticos, preferentemente de más de un centro o grupo de investigación.
- II-3 Evidencia obtenida de múltiples series, con o sin intervención.
- III Opiniones de autoridades respetadas, basadas en experiencia clínica, estudios descriptivos, reportes o comités de expertos.

Basados en el nivel de evidencia más alto encontrado en la literatura, las recomendaciones están determinadas de acuerdo a las siguientes categorías:

- Nivel de evidencia A: Recomendaciones basadas en evidencia científica consistente.
- Nivel de evidencia B: Recomendaciones basadas en evidencia científica inconsistente o limitada.
- Nivel de evidencia C: Recomendaciones basadas en consensos u opiniones de expertos.

## RESULTADOS

### Preguntas estructuradas, síntesis de la evidencia y recomendaciones

#### ¿Cuáles son las intervenciones diagnósticas más efectivas en la Ruptura Prematura de Membranas?

Ante la salida de líquido transvaginal se debe sospechar la presencia RPM. En la mayoría de los casos, se puede diagnosticar en base a la historia clínica y la exploración física. Se debe emplear el espejo vaginal sin lubricante para inspeccionar el cérvix y visualizar el paso de líquido amniótico por el canal cervical; así como determinar la presencia de cervicitis, dilatación cervical, prolapso del cordón umbilical, toma de cultivos, realizar otras pruebas como cristalografía y nitrazina, así como toma de líquido amniótico para pruebas de madurez pulmonar fetal.<sup>(1-5)</sup>

Se debe evitar el tacto vaginal, ya que proporciona información mínima adicional a la especuloscopia e incrementa el riesgo de infección ascendente intrauterina, acortando el periodo de latencia y elevando el riesgo de corioamniotitis e infección neonatal.<sup>(1,3,5)</sup> Se ha descrito que el tacto vaginal eleva el riesgo de infección neonatal hasta 3 veces si el parto no ocurre en las siguientes 24 horas y la disminuye el periodo de latencia hasta 9 días.<sup>(1,15,16)</sup>

La cristalografía tiene una sensibilidad del 96%. Los falsos negativos (5-10%) pueden ocurrir por contaminación de sangre, moco cervical, semen o huellas digitales en la laminilla.<sup>(3,5,9)</sup>

La prueba de la nitrazina consiste en evaluar el pH de las paredes vaginales o fondo de saco posterior. El pH vaginal es 4.5-6.0 mientras el del líquido amniótico está entre 7.1-7.3. La sensibilidad de esta prueba es del 93%, aunque contaminantes presentes en vagina como sangre, líquido seminal, vaginosis bacteriana, tricomoniasis y antisépticos alcalinos pueden producir resultados falsos positivos de la nitrazina (1-17%). Resultados falsos negativos (10%) pueden ocurrir con salida prolongada de líquido amniótico, ocasionado que exista una cantidad residual mínima en vagina.<sup>(3,9)</sup>

Si no existe líquido en fornix posterior vaginal, la paciente puede ser reexaminada algunas horas después de reposo en posición supina para permitir la acumulación de líquido en el fondo de saco posterior vaginal.<sup>(9)</sup> El ultrasonido es un auxiliar en el estudio de estas pacientes y puede ayudar a confirmar el diagnóstico de RPM, recordando que el oligohidramnios puede ser debido a otras causas como anomalías fetales del tracto urinario o restricción severa del crecimiento intrauterino. La visualización de líquido amniótico normal no descarta el diagnóstico de RPM.<sup>(5,9)</sup>

Se han descrito otras pruebas para la RPM como la fibronectina fetal y la alfa microglobulina-1 placentaria en secreción cérvicovaginal, con una sensibilidad del 94 y 98.9%, especificidad del 97 y 100%, respectivamente.<sup>(5,17,82)</sup>

### **Recomendaciones:**

1. El diagnóstico se debe efectuar mediante la historia clínica y observación de salida de líquido amniótico por canal cervical con especuloscopia. (Nivel de evidencia II-3, Grado de recomendación B).

2. La cristalografía y nitrazina son pruebas útiles para confirmar el diagnóstico. (Nivel de evidencia III). Se deben evitar tactos vaginales cuando se sospecha RPMP (Nivel de evidencia II-3, Grado de recomendación D)

### **¿Cuál es la utilidad en las intervenciones expectante en la RPM?**

La latencia después de la RPM es generalmente corta e inversamente proporcional a la edad gestacional en que se rompen las membranas. Entre más temprana sea la edad del embarazo en que se rompen las membranas, mayor es el periodo de latencia.<sup>(4)</sup>

Las pacientes con infección intrauterina tienen su parto antes que las no infectadas, y los recién nacidos con sepsis tienen una mortalidad perinatal 4 veces mayor en relación a los que no tienen sepsis.<sup>(5)</sup>

De todas las pacientes con RPM antes de las 34 semanas de gestación con ausencia de tratamiento, el 93% tendrá su parto en la primera semana.<sup>(4)</sup>

Las pacientes en trabajo de parto con evidencia de corioamnioitis, compromiso fetal, muerte fetal, DPPNI requieren nacimiento inmediato.<sup>(1-5)</sup> Cuando existe dilatación cervical importante entre las 23 y 34 semanas de gestación y el feto no está en presentación cefálica, existe riesgo elevado de prolapso del cordón umbilical, Apgar bajo y pH más bajo del cordón umbilical, comparados con los fetos en presentación cefálica.<sup>(18)</sup>

La edad gestacional es un aspecto importante para determinar el manejo. Si la madre y el feto están estables clínicamente después de la evaluación inicial y el embarazo se encuentra entre la viabilidad fetal y 32 semanas de gestación, existe una ventaja potencial de proporcionar un manejo conservador para prolongar el embarazo. El feto inmaduro se puede beneficiar reduciendo la morbilidad dependiente de la edad gestacional. Incrementos de una semana en la edad gestacional se asocian con mejoría en la supervivencia de fetos con RPM remota del término. Aun la prolongación de pocos días de la latencia puede beneficiar al feto si se administran esteroides para inducir madurez pulmonar fetal.<sup>(2-4)</sup> Después de las 32 semanas, y una vez que existe madurez pulmonar, no existen beneficios del manejo conservador para estos fetos y se recomienda el nacimiento expedito.<sup>(3,19)</sup>

### **Recomendaciones:**

3. Las pacientes en manejo conservador con RPM remota del término con adecuado tratamiento, el 50-60% nacerán en la primera semana después de la ruptura de membranas. El 70-75% tendrá su parto en 2 semanas y el 80-85% en los 28 días siguientes a la RPM.<sup>(2,8)</sup> (Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)

4. Las pacientes con ruptura prematura de membranas entre la viabilidad fetal y antes de las 32 semanas, deben de manejarse en forma expectante si no existen contraindicaciones maternas o fetales. (Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A)

### **¿Cuál es la utilidad en el manejo inicial de la paciente con RPMP?**

Se debe efectuar ultrasonido para determinar la edad gestacional, presentación fetal, cantidad de líquido amniótico y realizar pruebas de bienestar fetal.<sup>(1,2)</sup>

La toma de cultivos vaginales semanales no ha demostrado concluyentemente tener utilidad en el manejo de estas pacientes. Los cultivos positivos del tracto genital predicen 53% de los cultivos positivos del líquido amniótico con una tasa de falso positivo del 25%.<sup>(5,20)</sup>

Las pacientes con RPMP requieren vigilancia fetal estrecha por riesgo continuo de compromiso fetal debido a compresión del cordón umbilical, infección intraamniótica y DPPNI. Sin embargo, no existe consenso en el tipo y la frecuencia de la vigilancia fetal, aunque se sugiere que debe ser diaria.<sup>(1,2,4)</sup>

La sensibilidad de la prueba sin estrés (PSS) es buena para detectar la compresión del cordón umbilical, pero baja para predecir sepsis fetal.<sup>(1,9)</sup> En el reporte de 133 pacientes con RPMP se observó que la PSS no reactiva se asoció solo con el 50% de los casos con amnioititis y sepsis neonatal.<sup>(21)</sup> En pacientes que progresan de una PSS reactiva hacia una no reactiva, el 90% tenía una complicación infecciosa. Solo el 5% de los pacientes con PSS reactiva persistente desarrollaron una infección clínica.<sup>(22)</sup> Sin embargo, una PSS reactiva no descarta una infección intraamniótica subclínica.<sup>(1)</sup> La taquicardia fetal (>160 latidos por minuto) predice del 20-40% de los casos de infección intrauterina con una tasa de falsos positivos del 3%, y si está presente, puede representar un signo tardío de infección.<sup>(5)</sup>

El perfil biofísico fetal (PBF) tiene la ventaja de documentar bienestar fetal y predecir infección intraamniótica subclínica.<sup>(1)</sup> Un puntaje de PBF de 6 puntos o menos, dentro de las 24 horas del nacimiento, se ha asociado con cultivos positivos de líquido amniótico e infección perinatal.<sup>(3,23)</sup> Los movimientos respiratorios fetales son los que tienen mayor sensibilidad para predecir infección, ya que la mayoría de los autores no reportan casos de sepsis fetal en presencia de los mismos.<sup>(9,24,25)</sup>

Existe una relación inversa entre el grado de oligohidramnios y la existencia de cultivos positivos en líquido amniótico.<sup>(9)</sup> Asimismo, se asocia a periodos de latencia más cortos y a un aumento de morbilidad neonatal incluyendo SDR, pero no con un aumento de la infección neonatal o materna.<sup>(3,26)</sup>

No existe un consenso entre expertos en cuanto a la frecuencia óptima y la modalidad de la vigilancia fetal en pacientes con RPMP.<sup>(3)</sup> Sin embargo, algunos autores recomiendan efectuar la vigilancia fetal diaria.<sup>(1,4,24)</sup>

### **Recomendaciones:**

5. *Se debe efectuar ultrasonido. Se deben obtener cultivos cervicales para Chlamydia trachomatis y Neisseria gonorrhoeae. Así como cultivos anovaginales para estreptococo del grupo B si no han sido tomados en las últimas 6 semanas. Se debe determinar la necesidad de dar tratamiento profiláctico intraparto para estreptococo grupo B. (Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)*

6. *Se debe documentar el bienestar fetal y realizar la vigilancia materno-fetal diaria. (Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A)*

### **¿Cuándo está indicada la interrupción del embarazo en fetos con RPMP?**

La decisión de interrumpir el embarazo está basada en la edad gestacional y estado fetal.<sup>(2)</sup> Los embarazos con RPMP entre 24 y 32 semanas de gestación deberán procurar ingresar a un manejo conservador, si no existen contraindicaciones maternas o fetales.<sup>(1-5)</sup> Deben ser referidos, idealmente, a un centro de referencia que cuente con servicios de perinatología, quirófanos y UCIN, las 24 horas del día.<sup>(4,24)</sup> La profilaxis con antibióticos para prolongar la latencia y un curso único de esteroides puede ayudar a reducir el riesgo de infección y disminuir la morbilidad perinatal relacionada con prematuridad.<sup>(2-5)</sup>

A las 32-33 semanas, el riesgo de complicaciones severas de prematuridad es bajo si existe madurez pulmonar fetal documentada mediante toma de líquido amniótico, ya sea por vía vaginal o abdominal por amniocentesis. Si existe madurez pulmonar se deberá realizar la interrupción expedita del embarazo; si no se documenta madurez pulmonar fetal, el manejo conservador puede ser beneficioso y administrarse corticosteroides.<sup>(2-4)</sup>

Después de las 34 semanas no está indicado el manejo conservador, ya que existe riesgo incrementado de corioamnioitis. Ya no están indicados los esteroides para madurez pulmonar fetal, por lo que se recomienda interrumpir el embarazo.<sup>(3-5)</sup>

### **Recomendación:**

*7. Las pacientes en trabajo de parto con evidencia de corioamnioitis, compromiso fetal, muerte fetal, DPPNI, >34 SDG, requieren nacimiento inmediato.<sup>(1-5)</sup> (Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)*

### **¿Cuál es la utilidad en el manejo conservador de la RPM remota del término?**

Está recomendado en embarazos entre la viabilidad fetal y hasta las 34 semanas de gestación.<sup>(1,4,5)</sup> El manejo debe ser hospitalario, selectivo, y no deben existir contraindicaciones para este manejo como trabajo de parto, corioamnioitis, sufrimiento fetal, DPPNI, malformaciones fetales incompatibles con la vida, óbito fetal, DPPNI. Asimismo, la paciente debe conocer los riesgos maternos y fetales del manejo conservador, y dar su consentimiento informado.<sup>(1,2,4,5,19,24)</sup>

La paciente deberá permanecer en reposo para permitir la reacumulación de líquido amniótico en la cavidad intrauterina y no se realizarán tactos vaginales, a menos que esté en trabajo de parto. Se iniciará antibióticoterapia y un curso único de esteroides.<sup>(1,2,3,5)</sup>

La paciente debe vigilarse periódicamente en busca de infección, compresión del cordón umbilical, DPPNI, así como documentarse bienestar fetal y trabajo de parto.<sup>(2)</sup> No existe consenso en la literatura de cuál es la frecuencia óptima de esta vigilancia.<sup>(1,3)</sup> Se recomienda la evaluación ultrasonográfica periódica del líquido amniótico. La monitorización electrónica de la frecuencia cardíaca fetal y la vigilancia de la contractilidad uterina deben ser realizadas al menos diariamente, por el riesgo elevado de compromiso fetal e infección intraamniótica.<sup>(1,2,24)</sup> Se recomienda perfil biofísico fetal diario.<sup>(25)</sup> Un puntaje de PBF igual o menor a 6 puntos se asocia con infección intraamniótica en las 24 horas previas a la interrupción del embarazo, sobre todo asociado con ausencia de movimientos respiratorios fetales.<sup>(3,23,24)</sup> La sensibilidad y falsos positivos del PBF anormal para predecir corioamnioitis varía del 25-80% y 2-9%, respectivamente.<sup>(5)</sup>

Se ha descrito que un resultado de perfil biofísico fetal anormal y un incremento anormal de los índices sistólicos/diastólicos de la arteria umbilical pueden asociarse a infección intrauterina.<sup>(27)</sup>

No existen estudios controlados con asignación aleatoria que indiquen que el uso frecuente del PBF o la flujometría Doppler de la arteria umbilical mejoren el resultado perinatal en estas pacientes.<sup>(5)</sup>

La amniocentesis tiene el inconveniente de ser un método invasivo, el resultado del cultivo puede tomar varios días y la tasa de éxito para obtener líquido amniótico varía del 49-98%.<sup>(28)</sup> La infección intrauterina es definida por la presencia de cultivos positivos en líquido amniótico los cuales se encuentran positivos en el 30-36% de las pacientes con RPMP.<sup>(5,28)</sup> Los cultivos positivos incrementan el riesgo de parto pretérmino, sepsis y morbilidad neonatal severa.<sup>(1,2,4)</sup>

Existen pruebas rápidas y sensibles en líquido amniótico para el diagnóstico de infección intraamniótica subclínica como la combinación de interleucina 6 (>7.9 ng/mL), cuenta de leucocitos (>30 células/uL), tinción de Gram y glucosa (<10 mg/dL) con sensibilidad del 92.9% y especificidad del 47%.<sup>(29)</sup>

Existen reportes que asocian la infección intraamniótica subclínica y el resultado neonatal adverso. La utilidad de la amniocentesis en la mejoría del resultado perinatal aún no se ha determinado, por lo que no se recomienda la amniocentesis rutinaria en el manejo de las pacientes con RPMP.<sup>(5)</sup>

La sensibilidad y falsos positivos de la leucocitosis en la detección de la corioamniotitis clínica varía del 29-47% y 5-18%, respectivamente.<sup>(5)</sup>

El oligohidramnios (bolsa mayor <2 cm) se ha asociado a periodos de latencia cortos y amniotitis. Sin embargo, el volumen de líquido amniótico no predice adecuadamente la evolución del embarazo y no debe utilizarse como parámetro único para la toma de decisiones.<sup>(4)</sup>

### **Recomendaciones:**

8. *La paciente deberá permanecer hospitalizada en reposo y no se realizarán tactos vaginales a menos que esté en trabajo de parto. (Nivel de evidencia II-3, Grado de recomendación B)*

9. *Se iniciará antibioticoterapia y un curso único de esteroides. Se debe efectuar vigilancia materna y fetal diaria. (Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A)*

### **¿Cuáles son los aspectos más importantes del manejo de la RPM acerca del término?**

Si bien, el manejo conservador de la RPM entre 34 y 37 semanas incrementa el riesgo de corioamniotitis (16 vs 2%), presenta un pH del cordón umbilical más bajo (7.35 vs 7.25) e incrementa la estancia materna hospitalaria (5.2 vs 2.6 días).<sup>(30)</sup> Dicho manejo no se ha asociado a una disminución de la morbilidad neonatal. Por lo que se recomienda el nacimiento expedito del producto.<sup>(1-5)</sup> Es recomendable transferir a estas pacientes antes del nacimiento a unidades médicas con capacidad de atención para estos neonatos. No están indicados tampoco esteroides para madurez pulmonar fetal en este grupo.<sup>(4)</sup>

Cuando la RPM ocurre entre las 32 y 33 semanas se recomienda efectuar pruebas de madurez pulmonar cuando sea posible. Éstas pueden ser obtenidas mediante la colección vaginal del fondo de saco posterior o por amniocentesis.<sup>(2,3)</sup> El fosfatidil glicerol o la relación lecitina-esfingomielina son pruebas útiles. Si se documenta sangre o meconio se debe de valorar la interrupción del embarazo.<sup>(2)</sup> Si las pruebas de madurez pulmonar son positivas, se recomienda interrupción del embarazo.<sup>(3)</sup> Si las pruebas son negativas o no se puede obtener líquido amniótico, se debe iniciar manejo conservador con antibióticos y esteroides. Si no está planeado inducir la madurez pulmonar y utilizar antibióticos para prolongar el embarazo es preferible interrumpir el embarazo antes de que ocurran complicaciones.<sup>(4)</sup> El problema con las pruebas de madurez pulmonar es su pobre validación metodológica.

### **Recomendaciones:**

10. *En pacientes entre 32 y 33 semanas de gestación con RPM se debe indicar la interrupción del embarazo si se documenta madurez pulmonar fetal. (Nivel de evidencia II-3, Grado de recomendación B)*

11. *Se recomienda la interrupción del embarazo cuando la RPM ocurre después de las 34 semanas de gestación. (Nivel de evidencia II-3, Grado de recomendación B)*

### **¿Se deben administrar tocolíticos en pacientes con RPMP?**

Datos actuales no confirman que la terapia con tocolíticos después de la RPMP reduzca la morbi-mortalidad neonatal. Asimismo, debido a que la infección intrauterina, liberación de prostaglandinas y citoquinas están asociadas al parto, y estos fármacos pueden retrasarlo, no está recomendado por algunos expertos tratar a estas pacientes con útero-inhibidores.<sup>(4)</sup>

El uso de tocolisis profiláctica en pacientes con RPMP no se ha asociado a prolongación del embarazo, por lo que no se recomienda su uso en pacientes sin actividad uterina.<sup>(5)</sup> Se ha reportado que la tocolisis después de la RPMP no aumenta la latencia entre la ruptura de membranas y el parto, no asociándose a reducción de la morbilidad neonatal.<sup>(31)</sup>

La tocolisis terapéutica no se ha relacionado con prolongación del embarazo. El resultado de diversos estudios con asignación aleatoria de pacientes con actividad uterina y RPMP no sugiere un beneficio en lo referente a la prolongación del embarazo o reducción de la morbi-mortalidad perinatal, ni en el aumento del periodo de latencia o disminución de la morbi-mortalidad neonatal.<sup>(32,33)</sup>

Dado que no existe una evidencia clara de que la utero-inhibición mejore el resultado neonatal en pacientes con RPMP, no es recomendable su uso. Sin embargo, en aquellas pacientes con actividad uterina que requieran ser enviadas a otra unidad o recibir corticoides, se deben considerar los tocolíticos.<sup>(5)</sup>

Se requieren estudios prospectivos controlados para determinar si la terapia con tocolíticos en pacientes con RPMP ayudan a reducir la morbilidad neonatal. Por lo tanto, la utilización de estos fármacos no debe ser una práctica generalizada.<sup>(34)</sup>

#### **Recomendación:**

*12. No se ha demostrado aumento de la prolongación del embarazo o disminución de la morbi-mortalidad neonatal con el uso de los tocolíticos en pacientes con RPMP, por lo que no se recomienda su uso rutinario. (Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)*

### **¿Se deben administrar corticoesteroides antenatales en pacientes con RPMP?**

En diversos estudios de meta-análisis se ha reportado consistentemente que los corticoides antenatales en pacientes con manejo conservador en RPMP reduce sustancialmente el riesgo de SDR (20 vs 35.4%, ó bien RR 0.56; 95% IC 0.46-0.70), HIV (7.5 vs 15.9%, RR 0.47; 95% IC 0.31-0.70) y ENC (0.8 vs 4.6%, ó bien RR 0.21, 95% IC 0.05-0.82) sin incrementar significativamente el riesgo de infección materna (9.2 vs 5.1%) o neonatal (7 vs 6.6%).<sup>(35,36)</sup>

En 2 estudios prospectivos de corticoides antenatales junto con antibióticos se reportó menor SDR (18.4 vs 43.6%,  $p=.03$ ) y no incremento de la infección perinatal (3 vs 5%,  $p=NS$ ) con corticoides antenatales después de RPMP entre las 24 y 34 semanas, y menor muerte perinatal para aquellos que permanecieron embarazadas por lo menos 24 horas después del inicio del tratamiento (1.3 vs 8.3%,  $p=.05$ ).<sup>(37,38)</sup>

The National Institutes of Health Consensus Development Panel ha recomendado un curso único de esteroides antenatales para las pacientes con RPM antes de las 32 semanas en ausencia de infección.<sup>(3,39)</sup> El RCOG recomienda corticoides antenatales en pacientes con RPMP entre las semanas 24 y 34 de gestación.<sup>(40)</sup> Se recomienda un curso único de esteroides antenatales de betametasona de 12 mg IM cada 24 horas por 2 dosis o dexametasona (6 mg IM cada 12 horas por 4 dosis).<sup>(4)</sup>



## Recomendaciones:

13. En la actualidad, no se recomiendan cursos múltiples de esteroides antenatales, ya que existe evidencia en animales que se asocia a menor peso cerebral y hepático, alteraciones en la conducta sexual y concentraciones de neurotransmisores. En humanos se ha reportado mayor incidencia de RCIU y muerte neonatal en fetos <28 SDG sin demostrarse ningún beneficio neonatal en comparación con un curso único.<sup>(1,83)</sup> (Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A)

14. Un curso único de esteroides antenatales debe administrarse en embarazos menores de 32 semanas de gestación para reducir el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrozante y mortalidad perinatal, sin que se relacione a un incremento del riesgo de infección materna. (Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A)

15. La eficacia de esteroides entre las 32 y 33 semanas de gestación es poco clara, pero el tratamiento puede ser beneficioso, particularmente si no existe madurez pulmonar fetal. (Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)

## ¿Está recomendado el uso de antibióticos en la ruptura prematura de membranas?

El objetivo del uso de antibióticos en pacientes con un embarazo remoto del término con manejo conservador es prevenir la infección originada por microorganismos que se transmiten por vía ascendente y que incrementan la morbimortalidad materna y perinatal. Existen evidencias de que los antibióticos ayudan a:

- a) Prolongar el tiempo de latencia del embarazo, lo cual favorece la madurez pulmonar dependiente de la edad gestacional e inducida por esteroides. Se encontró una reducción en el parto a las 48 horas y a los 7 días con RR de 0.71, IC 95% (0.58 - 0.87) y RR 0.80, IC 95% (0.71-0.90), respectivamente.<sup>(41-43)</sup>
- b) Disminuir la morbilidad infecciosa neonatal como la sepsis, neumonía y hemorragia intraventricular. RR 0.68, IC 95% (0.53-0.87).<sup>(41)</sup>
- c) Disminuir la incidencia de infección materna por deciduitis, sepsis y corioamnionitis. Existe una reducción estadísticamente significativa en corioamnionitis con un RR: 0.57 con un intervalo de confianza del 95% (0.37-0.86).<sup>(41)</sup>
- d) Reducción neonatal de complicaciones asociadas a prematuridad, disminución en el uso de terapia intensiva y requerimientos de oxígeno (RR 0.88, IC 95% 0.81-0.96). El uso de surfactante disminuyó significativamente con RR 0.83, IC 95% (0.72-0.96). La incidencia de SDR, persistencia del conducto arterioso, y las anomalías cerebrales severas tienden a disminuir con la terapia antibiótica.<sup>(41-45)</sup>

Un gran número de esquemas de antibióticos se ha descrito para prolongar el periodo de latencia y su uso rutinario es recomendado con base en los estudios disponibles.

En los más grandes estudios multicéntricos, controlados, con asignación aleatoria para el uso de antibióticos, se ha demostrado beneficio en la combinación de ampicilina-eritromicina intravenosa las primeras 48 horas, seguidas de amoxicilina y eritromicina vía oral por 5 días comparado con placebo; se encontró prolongación del embarazo hasta por 3 semanas y disminución de la morbimortalidad neonatal ocasionada por SDR, sepsis temprana, hemorragia intraventricular severa, enterocolitis necrotizante severa y enfermedad pulmonar crónica, además de reducir el riesgo de corioamnionitis.<sup>(3,26,41,46)</sup>

También se han utilizado otros antibióticos como la mezlocilina, clindamicina, claritromicina, azitromicina y sulbactam, con éxito.<sup>(43,47,48,49)</sup> En un estudio multicéntrico realizado en Alemania se demostró

el incremento de la latencia y la disminución de la morbilidad materna y perinatal otorgando 2 g de mezlocilina al día, encontrando la ventaja de una buena tolerancia y ser una alternativa en aquellas pacientes que no toleran adecuadamente la eritromicina.<sup>(43)</sup>

La amoxicilina con ácido clavulánico se ha asociado a un aumento significativo en la incidencia de enterocolitis necrotizante neonatal comparada con placebo con un RR: 4.60, IC 95% (1.98-10.72), (1.9 vs 0.5%,  $p=.001$ ).<sup>(41,44,45,47)</sup>

Es importante resaltar que la administración de antibióticos para prolongar el periodo de latencia es independiente de los utilizados en la prevención de infección de estreptococo del grupo B en pacientes con ruptura prematura de membranas a término y pretérmino.<sup>(4,50)</sup>

La profilaxis para estreptococos B recomendada es: penicilina 5'000,000 UI en bolo, posteriormente 2'500,000 UI cada 4 horas, o ampicilina 2 g seguida de 1 g intravenoso cada 4 horas durante el trabajo de parto o antes de la cesárea. En pacientes alérgicas a penicilina se recomienda eritromicina 500 mg IV cada 6 horas o clindamicina 900 mg cada 8 horas IV.<sup>(2,3,4,50)</sup>

Considerando los posibles riesgos potenciales de la terapia antimicrobiana prolongada por alteración de la flora bacteriana e incremento de los costos, algunos estudios han sido practicados para valorar el uso de terapias antimicrobianas más cortas, utilizando ampicilina-sulbactam por 3 vs 7 días de tratamiento en pacientes con RPM, no encontrando ninguna diferencia significativa en cuanto al periodo de latencia.<sup>(3,48,49)</sup> Aún no se ha podido demostrar que los tratamientos cortos sean eficaces en la reducción de la morbilidad neonatal, ni existen evidencias de que la utilización de antibióticos de amplio espectro tengan efectos adversos. Por el momento, no hay estudios que demuestren en forma contundente cuál es el tiempo ideal del tratamiento.

### **Recomendaciones:**

16. *Un curso de 48 horas de antibióticos intravenosos con ampicilina y eritromicina, seguido de 5 días con amoxicilina y eritromicina, está recomendado durante el manejo conservador de la ruptura prematura de membranas pretérmino (RPMP) para prolongar la latencia del embarazo y reducir la infección materna y perinatal, así como la morbilidad neonatal asociada a prematuridad. (Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A)*

17. *Debe otorgarse el tratamiento intraparto profiláctico con penicilina para prevenir la transmisión vertical del estreptococo del grupo B en pacientes portadoras con RPM y feto viable.<sup>(3,46,50)</sup> (Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A)*

### **¿Es recomendable el manejo de la paciente con RPM en casa o en el hospital?**

Se recomienda que el manejo, reposo y vigilancia de la paciente con RPM con feto viable sea de forma hospitalaria por los riesgos potenciales que el binomio puede presentar mientras se prolonga la latencia. Entre las principales complicaciones que deben ser detectadas precozmente se encuentran: infección intrauterina, compresión y prolapso del cordón umbilical, sobre todo considerando que éstas se pueden presentar en cualquier momento y de forma abrupta.<sup>(2,4)</sup>

Solo se encontró un estudio que valora el manejo de la paciente con RPM con feto viable en su domicilio. Este estudio incluyó a 349 mujeres de las cuales 67 fueron enviadas a su domicilio con citas de revisión. Únicamente el 18% de las pacientes cumplieron los criterios de selección para manejo en su casa.<sup>(51)</sup> En este estudio las pacientes seleccionadas debían tener como requisito un lapso de 72 horas

con las siguientes condiciones: cultivos cervicovaginales negativos, no mostrar evidencia de compromiso fetal ni infección intramniótica y no tener actividad uterina. Aunque los resultados no mostraron ninguna diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la prolongación de la latencia, incidencia de procesos infecciosos, presentación de deceleraciones de la frecuencia cardíaca fetal, o incremento en la resolución por cesárea, es necesario considerar que se pudieran incrementar los riesgos por morbilidad neonatal con incremento en los días de estancia en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Inicialmente los costos son bajos al mantener a la paciente en su domicilio, pero posteriormente se podrían incrementar por el uso de unidades de cuidados intensivos neonatales y morbilidad perinatal.<sup>(3,51)</sup> Sin duda, hacen falta más estudios para poder verificar la eficacia del manejo en casa.

### **Recomendación:**

*18. Se recomienda que el manejo conservador de la paciente con RPM remota al término se efectúe en medio hospitalario ya que no existen suficientes estudios que demuestren la seguridad de este manejo en el domicilio de la paciente. (Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)*

### **¿Cuál es el manejo de las pacientes con RPM con cerclaje cervical?**

Cuando ocurre la ruptura prematura de membranas en mujeres embarazadas con cerclaje y más de 34 semanas, la conducta es el retiro del cerclaje y valorar la vía de interrupción del embarazo. Sin embargo, cuando ocurre en pacientes con embarazos viables menores a 34 semanas, la conducta es controversial debido a que no existen suficientes estudios y la mayoría de ellos son retrospectivos.

Existen expertos que recomiendan retirar el cerclaje posterior a las 24 a 48 horas mientras se otorga el beneficio de los inductores de maduración pulmonar cubriendo a la paciente con antibióticos de amplio espectro.<sup>(4)</sup>

No hay diferencia significativa entre el grupo con retiro de cerclaje al momento del diagnóstico de la RPM vs el grupo al que se mantuvo con el cerclaje in situ, el periodo de latencia, edad gestacional al momento del parto, incidencia de corioamnionitis y morbimortalidad neonatal no presentaron diferencias entre grupos.<sup>(52)</sup>

Existen otros estudios retrospectivos que comparan pacientes con cerclaje que fue retirado posterior a la RPM en pacientes que la tuvieron sin haber tenido cerclaje; y se encontró que se comportan en forma similar en cuanto a distintas variables como latencia, incidencia de procesos infecciosos y otros resultados.<sup>(53,54)</sup>

Pero también existen pequeños estudios en donde se encontró un incremento de la morbilidad infecciosa materna con un incremento muy corto en la latencia en pacientes que conservaron el cerclaje posterior a la RPM, y solo un estudio en el cual se reporta un incremento significativo en la latencia del embarazo al conservar el cerclaje posterior a una RPM.<sup>(4,55-58)</sup>

Faltan estudios bien controlados que demuestren cuál es la mejor conducta ante estas circunstancias, asimismo, no existen estudios que demuestren que mantener el cerclaje posterior a la RPM mejore los resultados neonatales.<sup>(3,58)</sup>

### **Recomendaciones:**

*19. En embarazos mayores de 34 semanas se recomienda la interrupción de la gestación. (Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)*

*20. En embarazos viables menores a 34 semanas se valorará el manejo conservador posterior al retiro del cerclaje cervical, ya que conservar el mismo podría incrementar la morbilidad infecciosa. (Nivel de evidencia II-1, Grado de recomendación B)*

### **¿Cuál es la conducta a seguir en pacientes con RPM e infección por herpes?**

Con la infección materna por el virus del herpes simple, los productos prematuros tienen un mayor riesgo de contagio.<sup>(59)</sup> Los recién nacidos con enfermedad diseminada tienen una mortalidad del 60%; y de los sobrevivientes, la mitad tendrá secuelas a largo plazo como microcefalia y retraso mental.<sup>(60)</sup> La transmisión neonatal con herpes genital primario activo es del 50%, y de una recurrencia genital activa solo 3%.<sup>(61)</sup>

La transmisión materno-fetal generalmente ocurre durante el trabajo de parto y parto. Existe incremento en la infección neonatal posterior a una latencia de más de 4-6 horas posterior a la ruptura prematura de membranas por lo que se recomendaba efectuar una operación cesárea antes de transcurrir dicho tiempo.<sup>(62)</sup> Sin embargo, en estudios posteriores se obtuvieron resultados distintos, pues de un total de 29 pacientes con recurrencia de herpes simple a quienes se les otorgó manejo expectante activo hasta por 35 días de latencia (con una media de 13 días) no tuvieron ningún caso de infección por herpes neonatal, y solo se les realizó cesárea a 5 pacientes por infección activa al momento de la interrupción.<sup>(63)</sup> Se sugiere el tratamiento con aciclovir en las pacientes con infección activa. Afortunadamente, la infección primaria durante la gestación es rara, representa el 0.6% de los casos y las recurrencias son mucho más comunes.<sup>(64)</sup>

#### **Recomendación:**

*21. Se recomienda valorar el riesgo potencial de transmisión del virus herpes simple contra los riesgos potenciales por prematuridad en los casos de RPM, considerar el tratamiento con aciclovir en las pacientes con infección activa y otorgar un manejo expectante, principalmente en las infecciones recurrentes, con el fin de incrementar la latencia y disminuir la morbimortalidad neonatal por prematuridad. (Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)*

### **¿Cuál es el manejo de la paciente con virus de inmunodeficiencia adquirida que presenta RPM?**

La transmisión de madre a hijo en pacientes con VIH y sin ningún tipo de intervención para evitar la infección se ha reportado en un 10 a 60%, según los distintos países, dependiendo de varios factores como la alimentación al seno materno, carga viral y las prácticas obstétricas particulares de cada lugar.<sup>(65)</sup>

Se estima que el 70% de la transmisión vertical se da al momento del parto (contacto con secreciones y sangre durante el paso por el canal del parto) y el 30% restante in útero. Dos terceras partes de los recién nacidos con infección in útero lo adquieren 14 días antes del parto; los posibles mecanismos mediante el cual lo adquieren son a través de microtransfusiones que ocurren durante las contracciones, por ascenso del virus desde la vagina o cérvix.<sup>(65)</sup> Existen estudios que demuestran el incremento en la transmisión por HIV-1 en pacientes con ruptura prematura de membranas prolongada y disminución en la incidencia con la resolución del embarazo mediante una cesárea electiva.<sup>(66-70)</sup>

En un meta-análisis donde se incluyeron 4,721 mujeres con infección por HIV y ruptura prematura de membranas se demostró que existe una asociación entre el tiempo de latencia y la transmisión vertical. El riesgo de transmisión vertical de HIV aumentó por cada hora de duración de la ruptura de membranas, obteniendo una transmisión del 8% con una latencia de 2 horas y 31% con 24 h de RPM. Estos resultados apoyan la importancia de duración de membranas rotas como un factor de riesgo para la transmisión vertical de HIV.<sup>(70)</sup>

Se sabe también que existe 4 veces más riesgo de transmisión vertical en las pacientes con RPM mayor a 4 horas, cuando los niveles de linfocitos CD4 se encuentran muy bajos, por debajo del 20%.<sup>(68)</sup>

El resultado de un gran meta-análisis sugiere que no existe diferencia significativa en la transmisión madre a hijo por cesárea, en comparación con la resolución vía vaginal en pacientes con RPM con la misma latencia. Sin embargo, la interrupción del embarazo por parto en aquellas pacientes con poca o nula dilatación ocasiona un mayor periodo de latencia, y a mayor duración de la latencia en la ruptura de membranas se incrementa la incidencia de infección vertical por VIH.<sup>(66,68,70)</sup>

La carga viral es uno de los factores que más se asocian a la transmisión de la infección, la transmisión tiene un comportamiento geométrico acorde a la carga viral, obteniendo un riesgo más alto con niveles mayores a 100,000 copias/mm en plasma materno, de la misma forma que niveles indetectables de HIV en suero materno producen raramente infección perinatal, al igual que las pacientes con tratamiento antirretroviral.<sup>(67,69)</sup>

En pacientes VIH positivas sin trabajo de parto y sin ruptura de membranas se recomienda como elección la cesárea, ya que los resultados de la revisión Cochrane 2008 demuestran que se disminuye la transmisión vertical.<sup>(69)</sup>

En mujeres que presentan ruptura prematura de membranas con edad gestacional mayor a 33 semanas, la interrupción del embarazo es lo más recomendable; en embarazos entre 32 y 33 semanas el manejo debe individualizarse con base en niveles recientes virales ARN HIV, el tiempo de ruptura, presencia de trabajo de parto y las preferencias del paciente. Si la RPM ocurre entre la viabilidad y antes de las 32 semanas de gestación, y el manejo expectante con la terapia del antirretroviral continúa intravenosa, debe hacerse un esfuerzo por prolongar la gestación y reducir el riesgo de complicaciones relacionadas con la prematuridad; la elección de la vía de resolución del embarazo debe estar basada en las condiciones obstétricas y el reporte del conteo viral (Nivel de evidencia III).<sup>(66,70,71)</sup>

Debe iniciarse infusión con AZT lo más pronto posible después de iniciado el trabajo de parto o ruptura de las membranas y/o por lo menos 3 horas antes de la operación cesárea; las dosis recomendadas son de 2 mg por kilogramo de peso en una hora, seguidas por una infusión continua de 1 mg por kilogramo por hora hasta el parto vaginal o cesárea.<sup>(65,72)</sup>

### **Recomendaciones:**

22. *El parto por cesárea debe recomendarse a todas las mujeres con una carga viral de VIH mayor que 1,000 copias.*<sup>(65)</sup> (Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)

23. *Todas las mujeres embarazadas con infección por VIH deben recibir terapia antirretroviral con AZT.*<sup>(65)</sup> (Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)

24. *La infusión con AZT debe aplicarse al inicio del trabajo de parto o ruptura de las membranas y/o por lo menos 3 horas antes de la operación cesárea.*<sup>(65,72)</sup> (Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)

### **¿Qué manejo es recomendable en pacientes con RPM previsible <23 semanas de gestación?**

Se considera un embarazo previsible cuando éste se encuentra por debajo de 23 semanas de gestación, se estima que la supervivencia neonatal en este grupo de pacientes posterior a la ruptura de membranas es muy baja, siendo la mortalidad perinatal a la semana 21 de gestación del 100%, y en forma progresiva va disminuyendo conforme se incrementa la edad gestacional. A la semana 25 se reporta un 25% de mortalidad.<sup>(2,3,73,74)</sup> En el reporte de resultados con manejo expectante dio como resultado una media de solo 2-3 días de latencia a la presentación espontánea del parto, a pesar del tratamiento antibiótico agresivo, del cual el 80% falleció, y el resto presentó una morbilidad mayor, además

de que las pacientes presentaron una mayor morbilidad asociada con corioamnioitis, retención placentaria y hemorragia posparto, principalmente.<sup>(73)</sup>

No existe ningún acuerdo general o evidencia que demuestre algún beneficio en mantener a la paciente en observación con un manejo expectante. El nacimiento de un producto previable es letal en forma inmediata, y en un feto periviable se asocia con una morbilidad mayor en los sobrevivientes. Entre las complicaciones maternas se incluyen principalmente procesos infecciosos como corioamnioitis (39%), endometritis (14%), sepsis materna (0.8%) que puede llevar a la muerte a la paciente; desprendimiento de placenta (3%), retención de placenta y hemorragia posparto (12%). De las complicaciones fetales: muerte perinatal en la mayoría de los casos, y de los sobrevivientes: morbilidad importante como hipoplasia pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria, enfermedad pulmonar crónica, reflujo gastroesofágico severo, agenesia renal, trombosis aórtica, hidrocefalia, atresia ileal, pérdida auditiva, hidronefrosis, osteopenia generalizada y sepsis.<sup>(2,3,73,74)</sup>

La hipoplasia pulmonar fetal y deformidades esqueléticas presentes en los fetos con RPM prolongada son similares a las ocurridas en el síndrome de Potter, donde las deformidades faciales y de miembros son características. La duración del oligohidramnios persistente es la variable más significativa para la presencia de anomalías esqueléticas.<sup>(74-78)</sup>

#### **Recomendación:**

*25. El manejo expectante en embarazos previables no está justificado, por lo que se recomienda la interrupción de la gestación, ya que el resultado neonatal es malo con un riesgo materno elevado. (Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)*

#### **¿Cuál es la utilidad de la amnioinfusión y selladores con fibrina?**

La amnioinfusión transabdominal no está recomendada para prevenir la hipoplasia pulmonar en fetos con RPMP. Un estudio controlado con 65 pacientes con RPMP entre 24 y 33 semanas de gestación, donde se efectuó amnioinfusión transabdominal o manejo conservador, reportó que el riesgo de muerte postnatal debido a hipoplasia pulmonar fue similar en ambos grupos.<sup>(79)</sup> Otro estudio con 24 pacientes tampoco demostró diferencia entre la presencia de hipoplasia pulmonar en mujeres tratadas y controles.<sup>(80)</sup>

La amnioinfusión transvaginal en el trabajo de parto no está recomendada en pacientes con RPMP. Un estudio reportó que no existe diferencia significativa entre la amnioinfusión en pacientes con trabajo de parto entre 26 y 35 semanas de gestación con RPM y controles para cesárea, Apgar bajo, y muerte neonatal.<sup>(81)</sup>

Se han investigado otras alternativas de tratamientos con el fin de sellar las membranas y restaurar la cantidad de líquido amniótico como crioprecipitados, plaquetas y *gel-foam*. La eficacia de estas alternativas aún no ha sido bien evaluada y existe insuficiente información para recomendar su uso.<sup>(2,4,74-78)</sup>

#### **Recomendación:**

*26. Existe insuficiente información para recomendar el uso de la amnioinfusión y selladores de fibrina en la práctica clínica. (Nivel de evidencia III, Grado de recomendación D)*

## **ANEXO 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**

Se efectuó una revisión de la literatura en the Cochrane Library, Medline y PubMed para la búsqueda de guías de práctica clínica, estudios controlados aleatorizados, revisiones sistemáticas y meta-análisis del periodo de 1983 hasta 2007.

### **Estudios de meta-análisis**

"Fetal Membranes, Premature Rupture"[Mesh] AND ("2003/06/27"[PDat] : "2008/06/24"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND English[lang] AND Meta-Analysis[ptyp])

### **Estudios clínicos controlados**

"Fetal Membranes, Premature Rupture"[Mesh] AND ("2003/06/27"[PDat] : "2008/06/24"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND Randomized Controlled Trial[ptyp])

### **Estudios basados en las evidencias** (Metabuscador PubMed: *Clinical queries*)

("fetal membranes, premature rupture"[MeSH Terms] OR ("fetal"[All Fields] AND "membranes"[All Fields] AND "premature"[All Fields] AND "rupture"[All Fields]) OR "premature rupture fetal membranes"[All Fields] OR ("fetal"[All Fields] AND "membranes"[All Fields] AND "premature"[All Fields] AND "rupture"[All Fields]) OR "fetal membranes, premature rupture"[All Fields]) AND systematic[sb]

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scott Taylor C, Kimberly G, Calvin H. Premature rupture of the membranes: an evidence-based approach to clinical care. *Am J Perinatol* 2001; 18: 397-413.
2. Mercer B. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 178-93.
3. ACOG Practice Bulletin Number 80. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Premature rupture of membranes. April, 2007.
4. Mercer B. Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2005; 32: 411-28.
5. Royal College of Obstetricians and Gynecologist. Preterm prelabour rupture of membranes. Green-Top Guideline No. 44. London: RCOG; 2006.
6. Bottoms SF, Paul RH, Mercer BM, MacPherson CA, Caritis SN, Moawad AH, et al. Obstetric determinants of neonatal survival: antenatal predictors of neonatal survival and morbidity in extremely low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 665-9.
7. Seo K, Mc Gregor JA, French JI. Preterm birth is associated with increased risk of maternal and neonatal infection. *Obstet Gynecol* 1992; 180: 665-9.
8. Lamont RF. Recent evidence associated with the condition of preterm prelabour rupture of the membranes. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15: 91-9.
9. Romero R. Premature rupture of the membranes. In Reece A, Hobbins J: *Medicine of the fetus and mother*. 2nd ed. USA: Lippincott-Raven; 1998. p. 1581-1625.
10. Gómez R, Romero R, Ghezzi F, et al. The fetal inflammatory response syndrome (FIRS). *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 194.
11. Allahyar J, Galan H. Premature rupture of membranes. *emedicine*. August, 2006.
12. Galask RP, Varner MW, Petzold CR, Wilbur SL. Bacterial attachment to the chorioamniotic membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 915-28.
13. Gyr TN, Malek A, Mathez-L, Altermatt HJ, Bodmer R, Nicolaides et al. Permeation of human chorioamniotic membranes by *Escherichia coli* in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 223-7.
14. Murtha AP, Sinclair T, Hauser ER, Swamy GK, Herbert WN, Heine RP. Maternal serum cytokines in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 109: 121-27.
15. Schutte MF, Treffers PE, Lkoosterman GJ, et al. Management of premature rupture of membranes: the risk of vaginal examination to the infant. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146: 395.
16. Lewis DF, Major CA, Towers CV, Asrat T, Harding JA, Garite TJ. Effects of digital vaginal examinations on latency period in preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 630-4.
17. Gaucherand P, Guibaud S, Awada A, Rudigoz RC. Comparative study of three amniotic fluid markers in premature of membranes: fetal fibronectin, alpha-fetoprotein, diamino-oxydase. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 1058-61.
18. Lewis DF, Robichaux AG, Jaekle RK, Salas A, Canzoneri BJ, et al. Expectant management of preterm premature rupture of membranes and non vertex presentation: what are the risk?. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 566.
19. National Guideline Cleringhouse. Premature rupture of membranes 1998-2007.
20. Carroll SG, Papaioannou S, Ntumazah IL, Philpott-Howard J, Nikolaidis KH. Lower genital tract swabs in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabour rupture of membranes. *BJOG* 1996; 103: 54-9.
21. Mercer B; Moretti M, Shaver D, et al. Intensive antenatal testing for women with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 362.
22. Vintzileos AM, Campbell WA, Nochimsom DJ, et al. The use of nonstress test in patients with premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 149-53.
23. Hanley ML, Vintzileos AM, Biophysical testing in premature rupture of the membranes. *Semin Perinatol* 1996; 20: 418-25.
24. Romero Arauz JF, Martínez Chéquer JC, García Alonso López A, et al. Utilidad del perfil biofísico fetal en la rotura prematura de membranas pretérmino con tratamiento. *Ginecol Obstet Mex* 2005; 73: 415-23.
25. Vintzileos MA, Campbell WA, Nochimsom JD, The fetal biophysical profile in patients with premature rupture of the membranes. An early predictor of fetal infection. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 510-6.
26. 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 volume on pregnancy outcome. NICHD-MFMU Network. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 438-45.
27. Yucel N, Yucel O, Yekeler H. The relationship between umbilical artery Doppler findings, fetal biophysical score and placental inflammation in cases of premature rupture of the membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 532-5.
28. Blackwell SC, Berry SM. Role of amniocentesis for the diagnosis of subclinical intra-amniotic infection in preterm premature rupture of the membranes. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999; 11: 541-47.



29. Romero R, Yoon B, Mazor M, Gómez R, et al. A comparative study of the diagnostic performances of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6, and Gram stain in the detection of microbial invasion in patients with premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169: 839.
30. Naef III RW, Albert JR, Ross EI, et al. Premature rupture of the membranes at 34 to 37 weeks of gestation: aggressive versus conservative management. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 126-30.
31. Jazayeri A, Jazayeri MK, Sutkin G. Tocolysis does not improve neonatal outcome in patients with preterm rupture of the membranes. *Am J Perinatol* 2003; 20: 189-93.
32. Garite TJ, Keegan KA, Freeman RK, Negeotte MP. A randomized trial of ritodrine tocolysis versus expectant management in patients with premature rupture of the membranes at 25 to 30 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 388-93.
33. Combs CA, McCune M, Clark R, Fishman A. Aggressive tocolysis does not prolong pregnancy or reduce neonatal morbidity after preterm rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1728-31.
34. Mercer B. Is there a role for tocolytic therapy during conservative management of preterm premature rupture of the membranes? *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50: 487-96.
35. Vergani P, Ghidini A, Locatelli A, Cavallone M, Ciarla I, Cappellini A. Risk factors for pulmonary hypoplasia in second trimester premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1359-64.
36. Harding JE, Pang J, Knigh DB, Liggins GC. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:139-9.
37. Lewis DF, Brody K, Edwards MS, et al. Preterm premature rupture of the membranes: a randomized trial of steroids after treatment with antibiotics. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 801-5.
38. Pattinson RC, Makin JD, Funk M et al. The use of dexamethasone in women with preterm premature rupture of the membranes: a multicentre double blind, placebo controlled, randomized trial. *Dexiprom Study Group. S Afr Med J* 1999; 89: 865-70.
39. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. ACOG Committee Opinion No. 273. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 871-3.
40. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Antenatal corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome, Green-top Guideline No.7. London: RCOG; 2004.
41. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. [Systematic Review] *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2008.
42. M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2.
43. Fuhr, Norbert A. Antibiotic therapy for preterm premature rupture of membranes - results of a multicenter study. *Journal of Perinatal Medicine* 2006; 34(3):203-6.
44. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2.
45. 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 meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 589-97.
46. Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenberg RL, Das AF, Ramsey RD, et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *JAMA* 1997; 278: 989-95.
47. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad spectrum antibiotics for preterm, prelabor rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomized trial. ORACLE Collaborative Group [published erratum appears in *Lancet* 2001; 358: 156]. *Lancet* 2001; 357: 979-88.
48. Lewis DF, Adair CD, Robichaux AG, Jaekle RK, Moore JA, Evans AT, et al. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of membranes: are seven days necessary? A preliminary, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1413-6.
49. Segel SY, Miles AM, Clothier B, Parry S, Macones GA. Duration of antibiotic therapy after preterm premature rupture of fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189: 799-802.
50. American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. ACOG Committee Opinion No. 289. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1405-12.
51. 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.
52. McElrath TF, Norwitz ER, Lieberman ES, Heffner LJ. Management of cervical cerclage and preterm premature rupture of membranes: Should the stitch be removed? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 840-6.
53. Blickstein I, Katz Z, Lancet M, Molgilner BM. The outcome of pregnancies complicated by preterm rupture of the membranes with and without cerclage. *Int J Gynaecol Obstet* 1989; 28: 237-42.
54. Yeast JD, Garite TR. The role of cervical cerclage in the management of preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 106-10.

55. 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.
56. 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: 1147-52.
57. Jenkins TM, Berghella V, Shlossman PA, McIntyre CJ, Maas BD, Pollock MA, et al. Timing of cerclage removal after preterm premature rupture of membranes: maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 847-52.
58. Berghella V, Seibel-Seamon, Contemporary Use of Cervical Cerclage. *Clin Obstet Gynecol.* 2007;50(2):468-77.
59. American College of Obstetricians and Gynecologists Management of herpes in pregnancy, practice bulletin 8;1999.
60. Whitely R, Arvin A, Prober C, Corey L, Burchett S, Plotkin S. Predictors of morbidity and mortality in neonates with herpes simplex infections: the National Institute of Allergy and Infections Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *N Engl J Med.* 1991; 324: 450-4.
61. Brown ZA, Benedetti J, Ashley R, Burchett S, Selke S, Berry S. Neonatal herpes simplex virus infection in relation to asymptomatic maternal infection at the time of labor. *N Engl J Med* 1991; 324: 1247-52. (Nivel de evidencia II-1)
62. Gibbs RS, Amstey MS, Lezotte DC. Role of cesarean delivery in preventing neonatal herpes virus infection. *JAMA* 1993; 270: 94-5.
63. Major CA, Towers CV, Lewis DF, Garite TJ. Expectant management of preterm premature rupture of membranes complicated by active recurrent genital herpes. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1551-55.
64. Boucher FD, Yasukawa LL, Bronzari RN, Hensleigh PA, Arvin AM, Prober CG, A prospective evaluation of primary genital herpes simplex virus type 2 infections acquired during pregnancy, *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 499-504.
65. Minkoff H. Human Immunodeficiency Virus Infection in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;101(4):797-810.
66. Landesman S, Kalish L, Burns D, Minkoff H, Fox HE, Zorrilla C, et al. The relationship of obstetrical factors to the mother-to-child transmission of HIV-1. *N Engl J Med* 1996; 334: 1617-23.
67. Loannidis JPA, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml. *J Infect Dis* 2001; 183: 539-45.
68. Minkoff H, Burns DN, Landesman S. et al. The relationship of the duration of ruptured membranes to vertical transmission of human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 1995, 173: 585-9.
69. Read, JS, Newell, ML. Efficacy and safety of cesarean delivery for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. [Systematic Review] *Cochrane HIV/AIDS Group Cochrane Database of Systematic Reviews.* 1, 2008.
70. The International Perinatal HIV Group. Duration of ruptured membranes and vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis from 15 prospective cohort studies. *AIDS.* 2001;15(3):357-68.
71. Watts, D. Heather. Drug Therapy: Management of Human Immunodeficiency Virus Infection in Pregnancy. Review Article. *N Engl J Med* 2002;346(24):1879-91.
72. Culnane M, Fowler M, Lee SS, McSherry G, Brady M, O'Donnell K, et al. Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. *JAMA* 1999; 281: 151-7. (Nivel de evidencia III)
73. Verma U, Goharkhay N, Beydoun S. Conservative Management of Preterm Premature Rupture of Membranes Between 18 and 23 Weeks of Gestation-Maternal and Neonatal Outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 128: 119-24.
74. Perinatal care at the threshold of viability. ACOG Practice Bulletin No. 38. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 617-24.
75. Yoshimura S, Masuzaki H, Gotoh H, Fukuda H, Ishimaru T. Ultrasonographic prediction of lethal pulmonary hypoplasia: Comparison of eight different ultrasonographic parameters. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 477-83. (Nivel de evidencia II)
76. Lauria MR, Gonik B, Romero R. Pulmonary hypoplasia: Pathogenesis, diagnosis, and antenatal prediction. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 466-75.
77. D'Alton M, Mercer B, Riddick E, Dudley D. Serial thoracic versus abdominal circumference ratios for the prediction of pulmonary hypoplasia in premature rupture of the membranes remote from term. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 658-63.
78. Vintzileos AM, Campbell WA, Rodis JF, Nochimson DJ, Pinette MG, Petrikovsky BM. Comparison of six different ultrasonographic methods for predicting lethal fetal pulmonary hypoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 606-12.
79. De Santis M, Scavo M, Noia G, Masini I, et al. Transabdominal amnioinfusion treatment of severe oligohydramnios in preterm premature rupture of membranes at less than 26 gestational weeks. *Fetal Diagn Ther* 2003; 18: 412-17.
80. Ogunyemi D, Thompson W. A case controlled study of serial transabdominal amnioinfusion in the management of second trimester oligohydramnios due to preterm premature rupture of membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 102: 167-72.
81. Nageotte MP, Freeman RK, Garite TJ, Dorchester W. Prophylactic intrapartum amnioinfusion in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 557-62.
82. Cousins LM, Smok DP, Lovett SM, Poeltler DM. Amniure placental alpha microglobulin-1 rapid immunossay versus standard diagnostic methods for detection of rupture of membranes. *Am J Perinatal* 2005; 22: 317-20.
83. Caughey AB, Parer JT. Recommendations for repeat courses of antenatal corticosteroids: a decision analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 1221-9.