

**Colegio Mexicano de
Especialistas en Ginecología
y Obstetricia, A.C.**



**GUÍAS DE
PRÁCTICA CLÍNICA**

2008



MANEJO DE RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS PRETÉRMINO

Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia

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, AC.

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.

ÍNDICE

Resumen estructurado	S180
Resumen de las recomendaciones	S180
Introducción	S182
Objetivos de la Guía	S185
Alcance de la Guía	S186
Material y métodos	S186
Resultados	S188
Anexo	S205
Referencias bibliográficas	S206

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, de acuerdo con la evidencia científica actual en la literatura.

Objetivo: revisar la literatura médica relacionada con la ruptura prematura de membranas 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 al azar, revisiones sistemáticas y meta-análisis, del periodo de 1983 a 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 ruptura prematura de membranas 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 el 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 ruptura prematura de membranas.

(Nivel de evidencia II-3, Grado de recomendación D)

3. Las pacientes en manejo conservador con ruptura prematura de membranas 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 dos semanas, y el 80 a 85% en los 28 días siguientes a la ruptura prematura de membranas.^{2,8}

(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 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 I, Grado de recomendación A)

7. Las pacientes en trabajo de parto con evidencia de corioamnionitis, compromiso fetal, muerte fetal, DPP-NI >34 semanas de gestación requieren nacimiento inmediato.¹⁻⁵

(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 ruptura prematura de membranas, 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 ruptura prematura de membranas 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 ruptura prematura de membranas, 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 con 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 semanas de gestación sin demostrarse ningún beneficio neonatal, en comparación con un curso único.^{1,83}

(Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A)

14. En embarazos menores a 32 semanas de gestación debe administrarse un curso único de esteroides antenatales para reducir el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrozante y mortalidad perinatal, sin que se relacione con incremento del riesgo de infección materna.

(Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A)

15. La eficacia de los esteroides entre las 32 y 33 semanas de gestación es poco clara, pero el tratamiento puede ser benéfico, 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 cinco días con amoxicilina y eritromicina está recomendado durante el manejo conservador de la ruptura prematura de membranas pretérmino (ruptura prematura de membranas) para prolongar la latencia del embarazo y reducir la infección materna y perinatal, así como la morbilidad neonatal asociada con 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 con ruptura prematura de membranas y feto viable.^{3,46,50}

(Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A)

18. Se recomienda que el manejo conservador de la paciente con ruptura prematura de membranas 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 ruptura prematura de membranas, 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 morbilidad 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 de 1,000 copias.⁶⁵

(Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)

23. Todas las mujeres embarazadas con infección por VIH deben recibir terapia antirretroviral con AZT.⁶⁵

(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 por lo menos tres horas antes de la operación cesárea.^{65,72}

(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 riesgo materno elevado.

(Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)

26. Existe insuficiente información clínica como para recomendar la amnioinfusión y selladores de fibrina.

(Nivel de evidencia III, Grado de recomendación D)

INTRODUCCIÓN

La ruptura prematura de membranas es la solución de continuidad de las membranas corioamnióticas que sobreviene antes del inicio del trabajo de parto, y ocurre en 10% de las gestaciones.¹

La ruptura prematura de membranas pretérmino es la que sucede antes de las 37 semanas de gestación. Se clasifica en previable, remota del término y cerca del término.²

El pronóstico perinatal y el manejo están relacionados con la edad gestacional al momento en que se rompen las membranas.^{1,2}

La ruptura prematura de membranas previable es la que ocurre antes de la viabilidad fetal. Este límite de viabilidad varía de acuerdo con 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.² La ruptura prematura de membranas pretérmino 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.^{2,3}

La ruptura prematura de membranas remota del término es la de mayor 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 peso menor a 1,500 gramos se asocia con 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 presen-

La ruptura prematura de membranas pretérmino sucede antes de las 37 semanas de gestación. Se clasifica en previable, remota del término y cerca del término.

cia de infección, desprendimiento prematuro de placenta normoinsera (DPPNI), trabajo de parto y afectación fetal debida a compresión del cordón umbilical.¹⁻⁵

La ruptura prematura de membranas cerca del término es la que sobreviene 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 con mejor pronóstico, con elevada posibilidad de supervivencia y bajo riesgo de morbilidad complicada. 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.¹⁻⁵

La ruptura prematura de membranas pretérmino suele suceder en 3% de los embarazos y es responsable de una tercera parte de los nacimientos pretérmino. Es una causa importante de morbilidad materna y se le ha relacionado hasta con 10% de la mortalidad perinatal. La frecuencia y gravedad de las complicaciones neonatales después de la ruptura prematura de membranas pretérmino varían de acuerdo con la edad gestacional. Existe, además, riesgo de corioamnionitis, desprendimiento prematuro de placenta normoinsera (4-12%), y compresión del cordón umbilical debido al oligohidramnios.^{1,24}

Los riesgos más importantes para el feto con ruptura prematura de membranas pretérmino son las complicaciones de la prematuridad. El síndrome de dificultad respiratoria 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 ruptura prematura de membranas pretérmino cerca del término.^{2,6} La sepsis perinatal es dos veces más común en la ruptura prematura de membranas pretérmino, en comparación con los recién nacidos pretérmino, después del parto con membranas intactas.^{2,7}

La ruptura prematura de membranas pretérmino y la inflamación intrauterina se han asociado con 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, porque estudios realizados en humanos y animales sugieren una asociación entre las concentraciones elevadas de citocinas proinflamatorias en el

La frecuencia y gravedad de las complicaciones neonatales después de la ruptura prematura de membranas pretérmino varían de acuerdo con la edad gestacional.

líquido amniótico incluyendo la interleucina 1,6 y estas complicaciones neonatales.^{2,3,4,8} 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.^{9,10}

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

La causa de la ruptura prematura de membranas pretérmino no se conoce con claridad; sin embargo, la infección coriodecidual o inflamación parecen tener un papel importante. La infección por estreptococos del grupo B y la vaginosis bacteriana se han asociado con ruptura prematura de membranas pretérmino. 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. La infección intrauterina resulta de la colonización ascendente de la vía genital, que activa los neutrófilos y macrófagos con producción de citocinas, que promueve la producción de proteasas, prostaglandinas, metaloproteasas, apoptosis y debilitamiento de las membranas.^{4,8}

Existen estudios que demuestran 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.^{5,12,13} 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 ruptura prematura de membranas pretérmino.¹⁴

La ruptura prematura de membranas pretérmino probablemente ocurre por la prematura activación de estas vías y también está relacionada con procesos patológicos vinculados con infección o inflamación.

La ruptura prematura de membranas es de origen multifactorial, porque puede tener en una misma paciente uno o más procesos fisiopatológicos.²

Entre los factores de riesgo para ruptura prematura de membranas están las 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 sangrando vaginal del segundo o tercer trimestre del embarazo. El riesgo de recurrencia de la ruptura prematura de membranas pretérmino es de 16 a 32%.^{3,4} El riesgo de ruptura prematura de membranas en pacientes a las que se les realiza amniocentesis en el segundo trimestre es de 1.2% y el riesgo atribuible de pérdida del embarazo es de 0.6%.³

Cualquiera de estos factores puede estar asociado con ruptura prematura de membranas pretérmino; sin embargo, en muchos de los casos puede ocurrir sin ningún factor de riesgo identificable. En muchas ocasiones la causa fundamental de la ruptura prematura de membranas se desconoce.²

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 de acuerdo con 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 con ruptura prematura de membranas pretérmino.
- Ayudar a los médicos que tienen que tomar las decisiones apropiadas acerca del cuidado obstétrico de la ruptura prematura de membranas pretérmino, insistiendo en la importancia del diagnóstico temprano y oportuno.
- Orientar en las medidas y tratamiento más adecuados y oportunos, para disminuir las complicaciones inmediatas y las secuelas a largo plazo.

El riesgo de recurrencia de la ruptura prematura de membranas pretérmino es de 16 a 32%. El riesgo de ruptura prematura de membranas en pacientes a las que se les realiza amniocentesis en el segundo trimestre es de 1.2% y el riesgo atribuible de pérdida del embarazo es de 0.6%.

ALCANCE DE LA GUÍA

Esta guía es aplicable a mujeres en edad reproductiva o embarazadas, con o sin factores de riesgo para ruptura prematura de membranas pretérmino 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 que definieron los términos para la elaboración de las Guías de Práctica Clínica del Colegio. Los tópicos a tratar fueron definidos por su importancia y repercusión 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 de la elaboración de las Guías de Práctica Clínica 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, metanálisis 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 cinco años previos. Para las GPC se aplicó el criterio inicial que cumplieran con tres

requisitos: *a)* recientes o actualizadas (cinco 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 Guía de Práctica Clínica. La estrategia de búsqueda se presenta en el Anexo 1.

Criterios de inclusión

Para la selección de una guía de práctica clínica o revisiones sistemáticas se utilizaron tres requisitos: *a)* es reciente (menos de cinco 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 sólo 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

Los 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 guía de práctica clínica. 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 del 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 al azar.
- II-1 Evidencia obtenida de estudio controlado sin asignación al azar.
- 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 bibliografía, las recomendaciones están determinadas de acuerdo con 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 debe sospecharse ruptura prematura de membranas. En la mayoría de los casos se puede diagnosticar con base en la historia clínica y la exploración física. Se debe aplicar el espejo vaginal sin lubricante para inspeccionar el cuello uterino y observar el paso de líquido amniótico por el canal cervical; así como determinar la cervicitis, dilatación cervical, prolapso del cordón umbilical, toma de cultivos, realizar otras pruebas como cristalografía y nitrazina y toma de líquido amniótico para pruebas de madurez pulmonar fetal.¹⁻⁵

Se debe evitar el tacto vaginal porque 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.^{1,3,5} Se ha descrito que el tacto

Ante la salida de líquido transvaginal se debe sospechar ruptura prematura de membranas.

vaginal eleva el riesgo de infección neonatal hasta tres veces si el parto no ocurre en las siguientes 24 horas y la disminuye el periodo de latencia hasta nueve días.^{1,15,16}

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

La prueba de 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 de 93%, aunque contaminantes de la vagina, como: sangre, líquido seminal, vaginosis bacteriana, tricomoniasis y antisépticos alcalinos pueden producir resultados falsos positivos de la nitrazina (1-17%). Puede haber resultados falsos negativos (10%) con salida prolongada de líquido amniótico, que dan lugar a una cantidad residual mínima en la vagina.^{3,9}

Si no existe líquido en el fórnix 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.⁹ El ultrasonido es un auxiliar en el estudio de estas pacientes y puede ayudar a confirmar el diagnóstico de ruptura prematura de membranas, recordando que el oligohidramnios puede deberse a otras causas, como anomalías fetales de las vías urinarias o restricción significativa del crecimiento intrauterino. La observación de líquido amniótico normal no descarta el diagnóstico de ruptura prematura de membranas.^{5,9}

Se han descrito otras pruebas para la ruptura prematura de membranas como la fibronectina fetal y la alfa microglobulina-1 placentaria en secreción cervicovaginal, con una sensibilidad de 94 y 98.9%, especificidad de 97 y 100%, respectivamente.^{5,17,82}

Recomendaciones

1. El diagnóstico debe efectuarse mediante la historia clínica y observación de la salida de líquido amniótico por el 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)*. Cuando se sospecha ruptura prematura de membranas pretérmino deben evitarse los tactos vaginales.

(Nivel de evidencia II-3, Grado de recomendación D)

¿Cuál es la utilidad de las intervenciones expectantes en la ruptura prematura de membranas?

La latencia después de la ruptura prematura de membranas 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.⁴

Las pacientes con infección intrauterina tienen su parto antes que las no infectadas, y los recién nacidos con sepsis tienen una mortalidad perinatal cuatro veces mayor en relación con los que no tienen sepsis.⁵

De todas las pacientes con ruptura prematura de membranas antes de las 34 semanas de gestación con ausencia de tratamiento, 93% tendrá su parto en la primera semana.⁴

Las pacientes en trabajo de parto con evidencia de corioamnionitis, afectación fetal, muerte fetal, desprendimiento prematuro de placenta normoinsera requieren nacimiento inmediato.¹⁻⁵ 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.¹⁸

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 ruptura prematura de membranas 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.²⁻⁴ Después de las 32 semanas, y si hay madurez pulmonar, no existen ventajas con el manejo conservador para estos fetos y se recomienda el nacimiento expedito.^{3,19}

Recomendaciones

3. El 50-60% de los hijos de las pacientes en manejo conservador, con ruptura prematura de membranas remota del término, con adecuado tratamiento, nacerán en la primera semana después de la ruptura de membranas. El 70-75% tendrá su parto en dos semanas y 80-85% en los 28 días siguientes a la ruptura.^{2,8}

(Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)

4. Si no existen contraindicaciones maternas o fetales, las pacientes con ruptura prematura de membranas y viabilidad fetal y antes de las 32 semanas deben tratarse en forma expectante.

(Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A)

¿Cuál es la utilidad del manejo inicial de la paciente con ruptura prematura de membranas pretérmino?

La toma de cultivos vaginales semanales no ha demostrado, concluyentemente, utilidad en el manejo de estas pacientes. Los cultivos positivos del aparato genital predicen 53% de los cultivos positivos del líquido amniótico con una tasa de falso positivo de 25%.^{5,20} Debe efectuarse un ultrasonido para determinar la edad gestacional, presentación fetal, cantidad de líquido amniótico y realizar pruebas de bienestar fetal.¹²

Las pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino requieren vigilancia fetal estrecha por riesgo continuo de afectación fetal debido a presión del cordón umbilical, infección intraamniótica y desprendimiento prematuro de placenta normoinserata. Sin embargo, no existe consenso en el tipo y la frecuencia de la vigilancia fetal, aunque se sugiere que debe ser diaria.^{1,2,4}

La sensibilidad de la prueba sin estrés (PSS) es buena para detectar la compresión del cordón umbilical, pero baja para predecir sepsis fetal.^{1,9} En el reporte de 133 pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino se observó que la prueba sin estrés no reactiva se asoció sólo con 50% de los casos con amnioitis y sepsis neonatal.²¹ En pacientes que progresan de una PSS reactiva hacia una no reactiva, 90% tenía una complicación infecciosa. Sólo 5% de los pacientes con PSS reactiva persistente tuvieron infección clínica.²² Sin embargo, una prueba sin estrés reactiva no descarta una infección intraamniótica subclínica.¹ La taquicardia fetal (> 160 latidos por minuto) predice de 20 a 40% de los casos de infección intrauterina con una tasa de falsos positivos de 3%, y puede representar un signo tardío de infección.⁵

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

Existe una relación inversa entre el grado de oligohidramnios y cultivos positivos en el líquido amniótico.⁹ Asimismo, se asocia con periodos de latencia más cortos y aumento de la morbilidad neonatal, incluyendo el síndrome de dificultad respiratoria, pero no con aumento de la infección neonatal o materna.^{3,26}

No existe un consenso entre expertos en cuanto a la frecuencia óptima y la modalidad de la vigilancia fetal en pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino.³ Sin embargo, algunos autores recomiendan efectuar la vigilancia fetal diaria^{1,4,24}

Recomendaciones

5. Se debe: efectuar ultrasonido, obtener cultivos cervicales para *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*, cultivos anovaginales para estreptococo del grupo B si no han sido tomados en las últimas seis semanas. Se debe determinar la necesidad de dar tratamiento profiláctico intraparto para estreptococo del grupo B.

(Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)

6. Se debe documentar el bienestar fetal y vigilar diariamente a la madre y al feto.

(Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A)

¿Cuándo está indicada la interrupción del embarazo en fetos con ruptura prematura de membranas pretérmino?

La decisión de interrumpir el embarazo está basada en la edad gestacional y estado fetal.² Los embarazos con ruptura prematura de membranas pretérmino entre 24 y 32 semanas de gestación deberán procurar ingresar a un manejo conservador, si no existen contraindicaciones maternas o fetales.¹⁻⁵ Deben ser referidos, idealmente, a un centro de referencia que cuente con servicios de perinatología, quirófanos y unidad de cuidados intensivos neonatales las 24 horas del día.^{4,24} La profilaxis con antibióticos para prolongar la latencia y un curso único de esteroides pueden ayudar a reducir el riesgo de infección y disminuir la morbilidad perinatal relacionada con prematuridad.²⁻⁵

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 benéfico y deben administrarse corticoesteroides.²⁻⁴

Después de las 34 semanas no está indicado el manejo conservador, porque existe riesgo incrementado de corioamnioitis. Ya no están indicados los esteroides para madurez pulmonar fetal, por lo que se recomienda interrumpir el embarazo.³⁻⁵

Recomendación

7. Las pacientes en trabajo de parto con evidencia de corioamnionitis, afectación fetal, muerte fetal, OPPNI, >34 semanas de gestación, requieren nacimiento inmediato.¹⁵

(Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)

¿Cuál es la utilidad del manejo conservador de la ruptura prematura de membranas remota del término?

Está recomendado en embarazos con viabilidad fetal y hasta las 34 semanas de gestación.^{1,4,5} El manejo debe ser hospitalario, selectivo, y no existir contraindicaciones para trabajo de parto, o tener corioamnionitis, sufrimiento fetal, desprendimiento prematuro de placenta normoinsera, malformaciones fetales incompatibles con la vida, óbito fetal, desprendimiento prematuro de placenta normoinsera. Asimismo, la paciente debe conocer los riesgos maternos y fetales del manejo conservador, y dar su consentimiento informado.^{1,2,4,5,19,24}

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. Debe iniciarse el tratamiento con antibióticos y un curso único de esteroides.^{1-3,5}

La paciente debe vigilarse periódicamente en busca de infección, compresión del cordón umbilical, desprendimiento prematuro de placenta normoinsera, documentarse bienestar fetal y trabajo de parto.² No existe consenso en la bibliografía de cuál es la frecuencia óptima de esta vigilancia.^{1,3} 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 realizarse al menos diariamente, por el riesgo elevado de afectación fetal e infección intraamniótica.^{1,2,24} Se recomienda perfil biofísico fetal diario.²⁵ 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.^{3,23,24} La sensibilidad y falsos positivos del perfil biofísico fetal anormal para predecir corioamnionitis varía de 25-80% y 2-9%, respectivamente.⁵

Se ha descrito que un resultado de perfil biofísico fetal anormal y un incremento anormal de los índices sistólicos y diastólicos de la arteria umbilical pueden asociarse con infección intrauterina.²⁷

No existen estudios controlados con asignación al azar que indiquen que el uso frecuente del perfil biofísico fetal a la flujometría Doppler de la arteria umbilical mejoren el resultado perinatal en estas pacientes.⁵

La amniocentesis tiene el inconveniente de ser un método invasor; el resultado del cultivo puede tomar varios días y la tasa de éxito para obtener líquido amniótico varía de 49 a 98%.²⁸ La infección intrauterina se define mediante cultivos positivos en el líquido amniótico; son positivos en 30 a 36% de las pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino.^{5,28} Los cultivos positivos incrementan el riesgo de parto pretérmino, sepsis y morbilidad neonatal aguda.^{1,2,4}

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 de 92.9% y especificidad de 47%.²⁹

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 ruptura prematura de membranas pretérmino.⁵

La sensibilidad y falsos positivos de la leucocitosis en la detección de la corioamnionitis clínica varían de 29-47% y 5-18%, respectivamente.⁵

El oligohidramnios (bolsa mayor < 2 cm) se ha asociado con periodos de latencia cortos y amnioitis. 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.⁴

Recomendaciones

8. La paciente debe 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. Iniciar tratamiento con antibióticos y un curso único de esteroides; además, vigilar a la madre y al feto todos los días.

(Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A)

¿Cuáles son los aspectos más importantes de la atención de la paciente con ruptura prematura de membranas cerca del término?

Si bien el manejo conservador de la ruptura prematura de membranas entre las 34 y 37 semanas incrementa el riesgo de corioamnionitis (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).³⁰ Esta atención no se ha asociado con disminución de la morbilidad neonatal. Se recomienda el nacimiento expedito del producto.¹⁻⁵ Es recomendable transferir a estas

pacientes antes del nacimiento a unidades médicas con capacidad de atención para estos neonatos. En este grupo no están indicados los esteroides para madurez pulmonar fetal.⁴

Cuando la ruptura prematura de membranas ocurre entre las 32 y 33 semanas se recomienda efectuar pruebas de madurez pulmonar cuando sea posible. Éstas pueden obtenerse mediante la colección vaginal del fondo del saco posterior o por amniocentesis.^{2,3} El fosfatidil glicerol o la relación lecitina-esfingomielina son pruebas útiles. Si se encuentra sangre o meconio debe de valorarse la interrupción del embarazo.² Si las pruebas de madurez pulmonar son positivas, se recomienda la interrupción del embarazo.³ Si las pruebas son negativas o no se puede obtener líquido amniótico, debe iniciarse manejo conservador con antibióticos y esteroides. Si no está planeado inducir la madurez pulmonar y utilizar antibióticos para prolongar el embarazo es preferible interrumpirlo antes de que ocurran complicaciones.⁴

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 ruptura prematura de membranas debe indicarse la interrupción del embarazo, si se documenta madurez pulmonar fetal.

(Nivel de evidencia II-3, Grado de recomendación B)

11. Interrumpir el embarazo cuando la ruptura prematura de membranas ocurre después de las 34 semanas de gestación.

(Nivel de evidencia II-3, Grado de recomendación B)

¿En pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino se deben administrar tocolíticos?

Los datos actuales no confirman que la administración de tocolíticos después de la ruptura prematura de membranas pretérmino reduzca la morbilidad neonatal. Asimismo, debido a que la infección intrauterina, liberación de prostaglandinas y citocinas se asocian con el parto, y estos fármacos pueden retrasarlo, no está recomendado por algunos expertos tratar a estas pacientes con uteroinhibidores.⁴

La tocolisis profiláctica en pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino no se ha asociado con prolongación del embarazo, por lo que no se recomienda su uso en pacientes sin actividad uterina.⁵ Se ha reportado que la tocolisis, después de la ruptura prematura de membranas pretérmino, no aumenta la latencia entre la ruptura de membranas y el parto y no se relaciona con reducción de la morbilidad neonatal.³¹

La tocolisis terapéutica no se ha relacionado con prolongación del embarazo. El resultado de diversos estudios con asignación al azar de pacientes con actividad uterina y ruptura prematura de membranas pretérmino no sugiere un beneficio en lo referente a la prolongación del embarazo o reducción de la morbilidad perinatal, ni en el aumento del periodo de latencia o disminución de la morbilidad neonatal.^{32,33}

Dado que no existe una evidencia clara de que la uteroinhibición mejore el resultado neonatal en pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino, no es recomendable su uso. Sin embargo, en pacientes con actividad uterina que requieran ser enviadas a otra unidad o recibir corticoides, deben considerarse los tocolíticos.⁵

Se requieren estudios prospectivos controlados para determinar si la terapia con tocolíticos en pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino ayuda a reducir la morbilidad neonatal. Por lo tanto, la utilización de estos fármacos no debe ser una práctica generalizada.³⁴

Recomendación

12. No se ha demostrado prolongación del embarazo o disminución de la morbilidad neonatal con los tocolíticos en pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino, por lo que no se recomienda su uso rutinario.

(Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)

¿Se deben administrar corticosteroides antenatales en pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino?

En diversos estudios de metanálisis se ha reportado, consistentemente, que los corticoides antenatales en pacientes con manejo conservador de ruptura prematura de membranas pretérmino reduce sustancialmente el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria (20 vs 35.4%, o bien RR 0.56; 95% IC 0.46-0.70), hemorragia intraventricular (7.5 vs 15.9%, RR 0.47; 95% IC 0.31-0.70) y enterocolitis necrozante (0.8 vs 4.6%, o 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%).^{35,36}

En dos estudios prospectivos de corticoides antenatales, junto con antibióticos, se reportó menor síndrome de dificultad respiratoria (18.4 vs 43.6%, p=.03) y no incremento de la infección perinatal (3 vs 5%, p=NS) con corticoides antenatales después de la ruptura prematura de membranas pretérmino entre las 24 y 34 semanas, y menor muerte perinatal para las que permanecieron embarazadas por lo menos 24 horas después del inicio del tratamiento (1.3 vs 8.3%, p= .05).^{37,38}

The National Institutes of Health Consensus Development Panel recomienda un curso único de esteroides antenatales para las pacientes con

ruptura prematura de membranas antes de las 32 semanas en ausencia de infección.^{3,39} El RCOG recomienda corticoides antenatales en pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino entre las semanas 24 y 34 de gestación.⁴⁰ Se recomienda un curso único de esteroides antenatales de betametasona de 12 mg IM cada 24 horas por dos dosis o dexametasona (6 mg IM cada 12 horas durante cuatro dosis).⁴

Recomendaciones

13. En la actualidad no se recomiendan cursos múltiples de esteroides antenatales porque existe evidencia en animales que se asocia con 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 de menos de 28 semanas de gestación, sin demostrarse ningún beneficio neonatal en comparación con un curso único.^{1,83}

(Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A)

14. En embarazos menores de 32 semanas de gestación debe administrarse un curso único de esteroides antenatales para reducir el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrozante y mortalidad perinatal, sin que se relacione con incremento del riesgo de infección materna.

(Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A)

15. La eficacia de los esteroides entre las 32 y 33 semanas de gestación es poco clara, pero el tratamiento puede ser benéfico, particularmente si no existe madurez pulmonar fetal.

(Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)

¿Se recomienda el uso de antibióticos en pacientes con ruptura prematura de membranas?

El objetivo del tratamiento con antibióticos en pacientes con embarazo remoto del término con manejo conservador es prevenir la infección originada por microorganismos que se transmiten por vía ascendente y que incrementan la morbilidad materna y perinatal. Está demostrado que los antibióticos ayudan 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 siete días con RR de 0.71, IC 95% (0.58-0.87) y RR 0.80, IC 95% (0.71-0.90), respectivamente.⁴¹⁻⁴³
- Disminuir la morbilidad infecciosa neonatal, como: sepsis, neumonía y hemorragia intraventricular. RR 0.68, IC 95% (0.53-0.87).⁴¹
- Disminuir la incidencia de infección materna por deciduitis, sepsis y corioamnionitis. Existe una reducción estadísticamente significativa en corioamnionitis con RR: 0.57 e intervalo de confianza de 95% (0.37-0.86).⁴¹

d) Reducción neonatal de complicaciones asociadas con prematuridad, disminución del uso de terapia intensiva y requerimientos de oxígeno (RR 0.88, IC 95% 0.81-0.96). La aplicación de surfactante disminuyó significativamente con RR 0.83, IC 95% (0.72-0.96). Aplicación de síndrome de dificultad respiratoria, persistencia del conducto arterioso, y las anormalidades cerebrales severas tienden a disminuir con la terapia antibiótica.⁴¹⁻⁴⁵

Se han descrito un gran número de esquemas de antibióticos para prolongar el periodo de latencia, su uso rutinario se recomienda con base en los estudios disponibles.

En los más grandes estudios multicéntricos, controlados, con asignación al azar para el uso de antibióticos, se ha demostrado beneficio con la combinación de ampicilina-eritromicina intravenosa las primeras 48 horas, seguidas de amoxicilina y eritromicina por vía oral durante cinco días en comparación con placebo. Se encontró prolongación del embarazo hasta por tres semanas y disminución de la morbilidad neonatal ocasionada por SDR, sepsis temprana, hemorragia intraventricular severa, enterocolitis necrotizante severa y enfermedad pulmonar crónica, además de reducir el riesgo de corioamnionitis.^{3,26,41,46}

También se han utilizado otros antibióticos, como la mezlocilina, clindamicina, claritromicina, azitromicina y sulbactam, con éxito.^{43,47-49} En un estudio multicéntrico realizado en Alemania se demostró incremento de la latencia y disminución de la morbilidad materna y perinatal con 2 g de mezlocilina al día, con buena tolerancia, que es una alternativa en pacientes que no toleran adecuadamente la eritromicina.⁴³

La amoxicilina con ácido clavulánico se ha asociado con 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%, $p=.001$).^{41,44,45,47}

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.^{4,50}

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 cuatro horas durante el trabajo de parto o antes de la cesárea. En pacientes alérgicas a la penicilina se recomienda eritromicina 500 mg IV cada seis horas o clindamicina 900 mg cada ocho horas IV.^{2,3,4,50}

En consideración de los posibles riesgos potenciales de la terapia antimicrobiana prolongada por alteración de la flora bacteriana e incremento de los costos, se han practicado algunos estudios para valorar terapias antimicrobianas más cortas, con ampicilina-sulbactam por 3 *vs* 7 días en pacientes con ruptura prematura de membranas, sin que se haya encontrado alguna diferencia significativa en cuanto al periodo de latencia.^{3,48,49} Aún no se ha podido demostrar que los tratamientos cortos sean eficaces en la reducción de la morbilidad neonatal, ni existen evidencias de que los antibióticos de amplio espectro produzcan efectos adversos. Por el momento, no hay estudios que demuestren en forma contundente cuál es el tiempo ideal de tratamiento.

Recomendaciones

16. Durante el tratamiento conservador de la ruptura prematura de membranas se recomienda un curso de 48 horas de antibióticos intravenosos con ampicilina y eritromicina, seguido de cinco días con amoxicilina y eritromicina (ruptura prematura de membranas pretérmino) para prolongar la latencia del embarazo y reducir la infección materna y perinatal, así como la morbilidad neonatal asociada con prematuridad.

(Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A)

17. El tratamiento profiláctico con penicilina previene la transmisión vertical del estreptococo del grupo B en pacientes portadoras con ruptura prematura de membranas y feto viable.^{3,46,50}

(Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A)

¿Es recomendable la atención de la paciente con ruptura prematura de membranas en casa o en el hospital?

La atención, el reposo y la vigilancia de la paciente con ruptura prematura de membranas con feto viable debe darse en un hospital, por los riesgos potenciales que la madre y su hijo pueden correr mientras se prolonga la latencia. Entre las principales complicaciones que deben detectarse tempranamente se encuentran: infección intrauterina, compresión y prolapso del cordón umbilical, sobre todo considerando que éstas pueden presentarse en cualquier momento y de forma abrupta.^{2,4}

Sólo se encontró un estudio que valora el manejo de la paciente con ruptura prematura de membranas con feto viable en su domicilio. Este estudio incluyó a 349 mujeres de las cuales 67 se enviaron a su domicilio con citas de revisión. Únicamente 18% de las pacientes cumplieron los criterios de selección para manejo en su casa.⁵¹ 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 afectación fetal ni infección intramniótica y no tener actividad uterina. Aunque los resultados no mostraron diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la prolongación de la latencia, incidencia de procesos infecciosos, desaceleraciones de la frecuencia cardíaca fetal, o incremento en la terminación del embarazo 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. Al inicio, los costos son bajos al mantener a la paciente en su domicilio, pero posteriormente se podrían incrementar por la estancia en las unidades de cuidados intensivos neonatales y la morbilidad perinatal.^{3,51} Sin duda hacen falta más estudios para poder verificar la eficacia de la atención en casa.

Recomendación

18. Efectuar el manejo conservador de la paciente con ruptura prematura de membranas remota del término en un medio hospitalario porque no existen suficientes estudios que demuestren la inocuidad de este manejo en el domicilio de la paciente.

(Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)

¿Cómo deben atenderse las pacientes con ruptura prematura de membranas 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 sucede en pacientes con embarazos viables menores de 34 semanas, la conducta es controversial debido a que no existen suficientes estudios y la mayoría 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 prescribiéndole a la paciente antibióticos de amplio espectro.⁴

No hay diferencia significativa entre el grupo con retiro de cerclaje al momento del diagnóstico de la ruptura prematura de membranas *vs* el grupo al que se mantuvo el cerclaje *in situ*, el periodo de latencia, edad gestacional al momento del parto, incidencia de corioamnionitis y morbimortalidad neonatal.⁵²

Existen otros estudios retrospectivos que comparan pacientes con cerclaje retirado posterior a la ruptura prematura de membranas en pacientes que la tuvieron sin haber tenido cerclaje; se encontró que se comportan en forma similar en cuanto a distintas variables, como latencia, incidencia de procesos infecciosos y otros resultados.^{53,54}

También existen pequeños estudios con incremento de la morbilidad infecciosa materna e incremento muy corto en la latencia en pacientes que conservaron el cerclaje posterior a la ruptura prematura de membranas. Sólo se encontró un estudio con incremento significativo en la latencia del embarazo al conservar el cerclaje posterior a una ruptura prematura de membranas.^{4,55-58}

Faltan estudios bien controlados que demuestren cuál es la mejor conducta ante estas circunstancias; no existen estudios que demuestren que mantener el cerclaje posterior a la ruptura prematura de membranas mejore los resultados neonatales.^{3,58}

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 de 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 ruptura prematura de membranas e infección por herpes?

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

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.⁶² Sin embargo, en estudios posteriores se obtuvieron resultados distintos, de 29 pacientes con recurrencia de herpes simple a quienes se dio manejo expectante activo hasta por 35 días de latencia (con una media de 13 días) no tuvieron ningún caso de infección por herpes neonatal. Sólo se les realizó cesárea a cinco pacientes por infección activa al momento de la interrupción.⁶³ En las pacientes con infección activa se sugiere tratamiento con aciclovir. Afortunadamente, la infección primaria durante la gestación es rara, representa 0.6% de los casos y las recurrencias son mucho más comunes.⁶⁴

Recomendación

21. Valorar el riesgo potencial de transmisión del virus herpes simple contra los riesgos potenciales por prematuridad en los casos de ruptura prematura de membranas. Considerar el tratamiento con aciclovir en las pacientes con infección activa y poner en práctica el manejo expectante, principalmente en las infecciones recurrentes, con el fin de incrementar la latencia y disminuir la morbilidad neonatal por prematuridad.

(Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)

¿Cómo debe tratarse la paciente con virus de inmunodeficiencia adquirida y ruptura prematura de membranas?

La transmisión de madre a hijo en pacientes con VIH y sin ningún tipo de intervención para evitar la infección se ha reportado en 10 a 60%, según los distintos países, dependiendo de varios factores, como la alimentación con leche humana, carga viral y las prácticas obstétricas particulares de cada lugar.⁶⁵

Se estima que 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 30% restante *in utero*. Dos terceras partes de los recién nacidos con infección *in utero* la adquieren 14 días antes del parto; los posibles mecanismos mediante los cuales la adquieren son a través de microtransfusiones que ocurren durante las contracciones, por ascenso del virus desde la vagina o cuello uterino.⁶⁵ 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 terminación del embarazo mediante cesárea electiva.⁶⁶⁻⁷⁰

En un metanálisis con 4,721 mujeres con infección por VIH y ruptura prematura de membranas se demostró que existe asociación entre el tiempo de latencia y la transmisión vertical. El riesgo de transmisión vertical de VIH aumentó por cada hora de duración de la ruptura de membranas, obteniendo una transmisión de 8% con una latencia de dos horas y 31% con 24 h de ruptura prematura de membranas. Estos resultados apoyan la importancia de la duración de membranas rotas como un factor de riesgo para la transmisión vertical del VIH.⁷⁰

Existe cuatro veces más riesgo de transmisión vertical en las pacientes con ruptura prematura de membranas mayor a cuatro horas, cuando las concentraciones de linfocitos CD4 son muy bajas, por debajo de 20%.⁶⁸

El resultado de un gran metanálisis sugiere que no existe diferencia significativa en la transmisión madre a hijo por cesárea, en comparación con la vía vaginal en pacientes con ruptura prematura de membranas con la misma latencia. Sin embargo, la interrupción del embarazo por parto en las pacientes con poca o nula dilatación ocasiona mayor periodo de

latencia. A mayor duración de la latencia en la ruptura de membranas se incrementa la incidencia de infección vertical por VIH.^{66,68,70}

La carga viral es uno de los factores que más se asocian con la transmisión de la infección, ésta tiene un comportamiento geométrico acorde con la carga viral, existe riesgo más alto con concentraciones mayores a 100,000 copias/mm en plasma materno, de la misma forma que concentraciones indetectables de VIH en suero materno raramente producen infección perinatal, al igual que las pacientes con tratamiento antirretroviral.^{67,69}

En pacientes VIH positivas sin trabajo de parto y sin ruptura de membranas se recomienda, como elección, la cesárea, porque los resultados de la revisión Cochrane 2008 demuestran que disminuye la transmisión vertical.⁶⁹

En mujeres con ruptura prematura de membranas y 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 las concentraciones recientes virales ARN VIH, el tiempo de ruptura, trabajo de parto y las preferencias de la paciente. Si la ruptura prematura de membranas 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 terminación del embarazo debe estar basada en las condiciones obstétricas y el reporte del conteo viral (*Nivel de evidencia III*).^{66,70,71}

Debe comenzarse la infusión con AZT lo más pronto posible después de iniciado el trabajo de parto o la ruptura de las membranas, por lo menos tres horas antes de la operación cesárea. Las dosis recomendadas son de 2 mg por kilogramo de peso en una hora, seguidas por infusión continua de 1 mg por kilogramo por hora hasta el parto vaginal o la cesárea.^{65,72}

Recomendaciones

22. El parto por cesárea debe recomendarse a todas las mujeres con una carga viral de VIH mayor de 1,000 copias.⁶⁵

(*Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C*)

23. Todas las mujeres embarazadas con infección por VIH deben recibir terapia antirretroviral con AZT.⁶⁵

(*Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C*)

24. La infusión de AZT debe aplicarse al inicio del trabajo de parto con ruptura de las membranas o por lo menos tres horas antes de la operación cesárea.^{65,72}

(*Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C*)

¿Qué manejo es recomendable en pacientes con ruptura prematura de membranas previable menor de 23 semanas de gestación?

Se considera embarazo previable cuando han transcurrido menos de 23 semanas de gestación; la supervivencia neonatal en este grupo de pacientes posterior a la ruptura de membranas es muy baja; la mortalidad perinatal a la semana 21 de gestación es de 100%, y en forma progresiva va disminuyendo conforme se incrementa la edad gestacional. A la semana 25 se reporta 25% de mortalidad.^{2,3,73,74} En el reporte de resultados con manejo expectante la media fue sólo 2-3 días de latencia al advenimiento espontáneo del parto, a pesar del tratamiento antibiótico agresivo, del que 80% falleció, y el resto tuvo una morbilidad mayor, además de que las pacientes mostraron mayor morbilidad asociada con corioamnionitis, retención placentaria y hemorragia posparto, principalmente.⁷³

No existe ningún acuerdo general o evidencia que demuestre algún beneficio cuando la paciente permanece en observación con un manejo expectante. El nacimiento de un feto previable es mortal en forma inmediata, y en un feto periviable se asocia con morbilidad mayor en los sobrevivientes. Entre las complicaciones maternas se incluyen, principalmente, procesos infecciosos como corioamnionitis (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.^{2,3,73,74}

La hipoplasia pulmonar fetal y las deformidades esqueléticas en los fetos con ruptura prematura de membranas 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 en el caso de anomalías esqueléticas.⁷⁴⁻⁷⁸

Recomendación

25. El manejo expectante en embarazos previables no está justificado, por lo que se recomienda la interrupción de la gestación, porque el resultado neonatal es malo, con 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 ruptura prematura de membranas pretérmino. Un estudio controlado, con 65 pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino entre 24 y 33 semanas de gestación, en el que se efectuó amnioinfusión transabdominal o manejo conservador, reportó que el riesgo de muerte postnatal debido a hipoplasia pulmonar fue similar en ambos grupos.⁷⁹ Otro estudio con 24 pacientes tampoco demostró diferencia entre la hipoplasia pulmonar en mujeres tratadas y las controles.⁸⁰

La amnioinfusión transvaginal en el trabajo de parto no está recomendada en pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino. 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 ruptura prematura de membranas y controles para cesárea, Apgar bajo, y muerte neonatal.⁸¹

Se han investigado otras alternativas de tratamiento con el fin de sellar las membranas y reponer la cantidad de líquido amniótico, como crio-precipitados, plaquetas y *gel-foam*. La eficacia de estas alternativas aún no ha sido bien evaluada y existe insuficiente información para recomendar su uso.^{2,4,74-78}

Recomendación

26. Existe insuficiente información como para recomendar la amnioinfusión y los 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 bibliografía en Cochrane Library, Medline y PubMed en búsqueda de guías de práctica clínica, estudios controlados con asignación al azar, revisiones sistemáticas y metanálisis de 1983 a 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 TC, 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, 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;15:91-99.
9. Romero R. Premature rupture of the membranes. In: Reece A, Hobbins J. *Medicine of the fetus and mother*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998;pp:1581-625.
10. Gomez 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, et al. Permeation of human chorioamniotic membranes by *Escheriquia coli* *in vitro*. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:223-7.
14. Murtha AP, Sinclair I, Hauser ER, Swamy GK, et al. Maternal serum cytokines in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2007;109:121-7.
15. Schutte MF, TreffersPE, 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 OF, Major CA, Towers CV, Asrat I, et al. 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 OF, Robichaux AG, Jaekle RK, Salas A, et al. Expectant management of preterm pre-

- mature rupture of membranes and non vertex presentation: what are the risk? *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:566.
19. National Guideline Clernghouse. 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;103:54-59.
 21. Mercer B, Moretti M, Shaver O, 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 OJ, 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, Martinez-Chequer JC, Garcia-Alonso, Lopez 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 JO. 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, et al. The NICHO-MFMU antibiotic treatment of preterm PROM study: impact of initial amniotic fluid volume on pregnancy outcome, NICHO-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 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, et al. Risk factors for pulmonary hypoplasia in second trimester premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1359-6.
 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 OF, 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. Neilson MJ. 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. *J Perin Med* 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, 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, 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 OJ, 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 OF, Adair CD, Robichaux AG, Jaekle RK, 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;81:61-64.
 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, 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, et al. 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, et al. 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;270:94-95.
 63. Major CA, Towers CV, Lewis OF, Garite TJ. Expectant management of preterm premature rupture of membranes complicated by active recurrent genital herpes. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1551-5.

64. Boucher FD, Yasukawa LL, Bronzari RN, Hensleigh PA, et al. 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 O, Minkoff H, 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. Ioannidis JPA, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, 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 ON, 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 DH. 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, 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 HI, 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 O. 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 OJ, et al. Comparison of six different ultrasonographic methods for predicting lethal fetal pulmonary hypoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:606-12.
79. De Santis M, Scavvo 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 O, 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;102:81.
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 OM. Amnisure placental alpha microglobulin-1 rapid immunoassay 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.