

**OBSTETRICIA**

# **FISIOPATOLOGÍA DE LA RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS Y MARCADORES**

Juliana Vallejo Barón\*

**SUMMARY**

Premature rupture of fetal membranes (PRFM) is defined as the rupturing of the placental membranes before the beginning of labor. The rupture is considered premature when it occurs before 37 weeks of gestation. Preterm premature rupture of membranes (PPROM) before fetal viability is a low incidence complication of pregnancy, but associated with a high maternal and fetal morbidity and mortality.(5) Current evidence suggests that it is a multifactorial process that can be affected by biochemical, physiologic, pathologic and environmental factors.(9) Due to the identification of matrix

metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases with their possible mechanisms of action, we now have a better understanding of the physiopathology of the disease. Many factors have been associated with premature rupture of fetal membranes. Intra-amniotic infection is one of the causes of prematurity and premature rupture of fetal membranes for which a cause-effect relationship has been described. (9)

**INTRODUCCIÓN**

El nacimiento pretérmino se define clásicamente como la presencia de

dinámica uterina regular asociada a modificaciones cervicales progresivas desde las 22.0 hasta las 36.6 semanas de gestación(8), o 259 días a partir del primer día del último periodo menstrual. (1,11) La rotura prematura de membranas (RPM) se define como la solución de continuidad de la membrana corioamniótica, la cual ocurre espontáneamente antes del inicio del trabajo de parto.(5) Esta se volverá problema si el feto es prematuro, o en el caso del feto a término, si el periodo entre la ruptura y el inicio de trabajo de parto es prolongado. Si pasan 24 hs. entre la ruptura y el inicio del trabajo de parto, el problema será de ruptura prematura prolongada

\* Médico General.

de las membranas.(6) El tiempo transcurrido desde la ruptura prematura de las membranas hasta el parto es inversamente proporcional a la edad gestacional cuando ocurre la ruptura de membranas.(4) La RPM ocurre casi en 10.7% de los embarazos. Aproximadamente en 94% de los casos el feto está maduro (cerca de 20% de estos son casos de rotura prolongada). Los fetos prematuros (1000 a 2500g) constituyen casi 5% del número total (alrededor de 50% de los casos son prolongados), en tanto que los fetos inmaduros (-1000g) constituyen 0.5% (cerca de 75% de los casos son prolongados).(6)

### LAS MEMBRANAS FETALES

Estructuralmente presentan dos capas conocidas y diferenciadas histológicamente como corion y amnios, las cuales pueden a su vez estratificarse en distintas láminas.(10) El amnios está compuesto por cinco láminas distintas: la más cercana al feto es el epitelio amniótico, cuyas células secretan colágeno tipo III, tipo IV y proteoglicanos (laminina, fibronectina entre otros) que luego confluirán para conformar la segunda lámina conocida como membrana basal. (10) En el siguiente estrato se encuentra la lámina compacta, compuesta por tejido conectivo,

la cual se puede considerar como el esqueleto fibroso principal del amnios. Luego se encuentra la lámina fibroblástica en donde se observan macrófagos envueltos de una matriz extracelular y células mesenquimales que son responsables de la secreción del colágeno encontrado en la lámina inmediatamente anterior. (10) Por último se encuentra la lámina intermedia o “esponjosa”, conocida así debido a su apariencia, la cual limita al amnios y el corion. Está lámina posee gran cantidad de colágeno tipo III y proteoglicanos hidratados lo que confiere su aspecto característico, su función principal es absorber el estrés físico, permitiendo que el amnios se deslice suavemente sobre el corion subyacente.(9) Mientras que el corion es más grueso que el amnios, este último posee una mayor fuerza tensil. (4,10)

### FISIOPATOLOGÍA

La ruptura de las membranas fetales durante el trabajo de parto, se ha atribuido a una debilidad generalizada de éstas debido a las contracciones uterinas y al estiramiento repetido.(1) Se ha identificado un área cercana al lugar de ruptura y se ha descrito como “zona de morfología alterada”, presente antes de la ruptura de la membrana y debida al trabajo de parto.(7)

- Las membranas pueden presentar una debilidad estructural, que es susceptible a ruptura en el trabajo de parto.
- Las membranas fetales y el miometrio pueden presentar relaciones paracrinas afectadas cualitativamente entre diferentes regiones del útero.(8)

### DEGRADACIÓN DE LA MATRIZ EXTRACELULAR

El amnios está compuesto principalmente por colágeno el cual le confiere las propiedades de elasticidad y fuerza tensil. La colagenasa es una enzima lítica que se encuentra en altas concentraciones en la placenta humana a término; su actividad aumenta a medida que avanza el trabajo de parto a término, el mecanismo propuesto es una falta de equilibrio entre factores de degradación y síntesis de la matriz extracelular. Se encuentran además otras enzimas que contribuyen al cambio en la estructura del colágeno como son la elastasa de neutrófilos, metaloproteasas, gelatinasa, proteoglucanasa y cisteinaproteininas.(9) Un amplio número de sistemas enzimáticos proteolíticos regulados finamente, incluyendo la cascada de activación del plasminógeno y metaloproteininas de la matriz, juegan un papel esencial en

la remodelación de la matriz extracelular durante el embarazo y el trabajo de parto. Las MMP representan una familia de enzimas dependientes de zinc, capaces de degradar los componentes de la matriz extracelular incluyendo el colágeno.(9) La integridad de las membranas fetales durante la gestación permanece sin alteraciones debido a una baja concentración de MMP y alta concentración de TIMP (inhibidores tisulares de las metaloproteinasas). Durante el trabajo de parto se encuentra una alta concentración de MMP y baja de TIMP.(9) Romero et al. En sus estudios encontraron que la concentración de MMP-9 en compartimentos fetales (plasma fetal y líquido amniótico) se encontraba elevada en pacientes con RPMP comparado con aquellas que presentaban trabajo de parto pretérmino sin RPMP, además descartaron que esta elevación fuera parte de una respuesta inflamatoria fetal. Así, dos hipótesis a considerar para nuevos estudios serían si el feto es responsable en parte por el proceso de RPMP y por qué en algunos embarazos se genera trabajo de parto pretérmino sin RPM.(9)

### FACTORES DE RIESGO

Las enfermedades del tejido conectivo se han asociado con membranas fetales más débiles y

un incremento en la incidencia de RPM.(4,9)

- Lupus eritematoso sistémico
- Síndrome de EhlersDanlos

Deficiencias nutricionales como un factor predisponente para presentar RPMP.

- Deficiencia de cobre: la cual está en relación con la formación de las fibras de colágeno y elastina ya que existen mecanismos enzimáticos dependientes de este.(9)
- Deficiencia de ácido ascórbico: Siega-Riz et al. en el 2003 señalaron que las mujeres con niveles de vitamina C bajos antes de la concepción, presentaban el doble de riesgo para parto pretérmino debido a RPM y que este disminuía con la ingesta de vitamina C en el segundo trimestre.
- Deficiencia de hierro y la anemia: pudieran inducir a estrés materno y fetal, lo cual estimula la síntesis de hormona liberadora de corticotropina . Las concentraciones elevadas de CRH son un factor de riesgo para presentar RPM. Un mecanismo alternativo sugiere que la marcada disminución del hierro puede llevar a daño oxidativo de los eritrocitos y por consiguiente de la unidad feto-placentaria.(9)

La prevalencia de vaginosis

bacteriana en mujeres asintomáticas varía ampliamente. Esta ha sido asociada consistentemente con un incremento en el riesgo de parto pretérmino. El Centers for Disease Control and Prevention junto con el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos consideran que el tamizaje universal de mujeres asintomáticas no es recomendado, sin embargo el CDC deja en consideración para tamizaje aquellas mujeres con alto riesgo. (2,9)

Un estudio encontró asociación de RPMP con las siguientes situaciones:

- raza negra
- bajo índice de masa corporal
- sangrado vaginal,
- contracciones
- infección pélvica
- vaginosis bacteriana
- parto pretérmino previo
- niveles de fibronectina fetal elevada
- cérvix corto

Siendo estas tres últimas las de mayor importancia como predictores, llegando a ser incluso factores potenciadores.(8)

- Fumar: durante el embarazo aumenta el riesgo de parto antes de la semana 32, así como el riesgo de RPMP, independiente del número de cigarrillos consumidos por día.(9)
- Consumo de cafeína: Williams et al. encontraron en su

estudio que el consumo de 3 o más tazas de café en mujeres embarazadas, presentaba una tendencia lineal de riesgo de RPMP, manteniendo una relación directamente proporcional al número de tazas de café consumidas por día.(4)

## HORMONAS

- Progesterona y estradiol: teóricamente podrían descender la incidencia de RPMP ya que disminuyen la concentración de MMP y aumentan la concentración de sus inhibidores (TIMP). Además se ha encontrado que estas hormonas tienen la capacidad de inhibir las colagenasas.(4) Por otro lado, durante el embarazo generan disminución de la capacidad contráctil de miometrio, bloquean la acción de la oxitocina e inhiben la formación de uniones electrolíticas.(4,9)
- Relaxina con importancia en la remodelación de los tejidos. Estudios indican que al exponer las membranas fetales *in vitro* a esta hormona se puede generar un incremento dosis dependiente de genes específicos de metaloproteinasas, sin embargo, es todavía un mecanismo desconocido.(9)

La infección intrauterina ha emergido como una causa mayor de parto pretérmino. Se estima que 25% de todos los partos pretérmino ocurren a madres que han tenido invasión microbiana en la cavidad amniótica, aun cuando estas infecciones son en su mayoría subclínicas en naturaleza, (5) incluso otros estudios sugieren que puede llegar a ser responsable de hasta 40% de los casos de parto pretérmino, por lo cual es el único proceso patológico en el que se encuentra una relación firme de causalidad con prematuridad y en el que el proceso fisiopatológico es conocido.

Se ha postulado como posible teoría que la infección intrauterina es un proceso crónico y usualmente asintomático hasta que el trabajo de parto comienza o hasta que la RPMP ocurre. Se conoce a la infección intrauterina que ocurre junto a RPM como corioamnionitis.(9) Los microorganismos pueden ganar acceso a la cavidad amniótica y al feto a través de:

- Migración de la cavidad abdominal a la trompa de Falopio
- Durante la realización de procedimientos invasivos como amniocentesis o toma de sangre fetal
- Diseminación hematogena a través de la placenta
- Vía ascendente desde el cérvix hasta la vagina.

Las mujeres que presentan vaginosis bacteriana, definida como una disminución de la especie de Lactobacilli y un incremento masivo de otros organismos incluyendo:

- *Gardnerella vaginalis*
- *Bacteroides spp*
- *Mobiluncus spp*
- *Ureaplasma urealyticum*
- *Mycoplasma hominis*

Se encuentran en un riesgo significativamente mayor de presentar infección intrauterina y parto pretérmino.(9) Se han encontrado que otras infecciones del tracto genitourinario como son: la cervicitis gonocócica y la bacteriuria asintomática son también causa de parto pretérmino. Otro punto es que la pielonefritis se desarrolla en el 20 a 40% de las mujeres embarazadas con bacteriuria asintomática no tratada, por lo tanto se estima que aproximadamente 40 a 80% de las complicaciones del embarazo debidas a pielonefritis aguda pueden ser prevenibles con el tratamiento de la bacteriuria asintomática.(9) La invasión bacteriana del espacio coriodecidual activa monocitos en la decidua y en las membranas fetales produciendo finalmente un incremento en factores proinflamatorios, incluyendo entre otras TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 y factor estimulante de la colonia de granulocitos

(G-CSF).(9) Algunas de estas citocinas estimulan la síntesis y liberación de prostaglandinas, iniciando así la secuencia de la inflamación: quimioatracción, infiltración, activación de neutrófilos y liberación de MMP. Ocurre así un evento sinérgico ya que las prostaglandinas ayudan a maduración cervical y además, estimulan las contracciones junto con las citocinas; mientras tanto, las MMP degradan las membranas, produciendo consecuentemente ruptura de éstas.(9) El parto pretérmino espontáneo que ocurre entre las semanas 34 a 36 de gestación usualmente ocurre sin asociación con infección, mientras que los partos pretérmino que ocurren en la semana 30 o menos de gestación, presentan una asociación directa con infección. (9)

### MARCADORES TEMPRANOS DE INFECCIÓN

Clásicamente el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en la corioamnionitis es definido por elevación de la temperatura mayor a 38°C con usualmente dos de los siguientes signos:

- Distensión intrauterina
- Fujo vaginal fétido
- Aumento en el recuento de leucocitos
- Taquicardia materna o fetal.

Usualmente la fiebre por sí sola sugiere el diagnóstico en pacientes con RPM. Es teóricamente importante hacer un diagnóstico temprano de infección porque existe un incremento de 2 a 4 veces de morbilidad y mortalidad una vez la fiebre es evidenciada. (5,9) Debido a la morbimortalidad que puede agregar la RPM tanto en el feto como en la madre, la vigilancia clínica de las pacientes que cursan con esta enfermedad consta de control de signos vitales, perfil biofísico fetal, evaluación de la frecuencia cardiaca fetal y exámenes en sangre materna con: (7,9)

- Leucocitosis es un estándar clínico de infección sistémica grave, pero es una prueba inespecífica.
- PCR: Nowak et al. establecieron una sensibilidad que oscilaba entre 85-91% y un valor predictivo positivo entre 86-94%, con la presencia histopatológica de corioamnionitis. Concluyeron finalmente que la cuantificación de la PCR en sangre materna era el indicador de corioamnionitis histopatológica y de infección intrauterina más confiable comparado con el recuento de leucocitos y la VSG.(9)
- VSG: es una prueba inespecífica, esta se aumenta durante cualquier infección o enfermedad autoinmune, además per se el estado de embarazo aumenta sus concentraciones.(3,9)
- Citocinas la IL-6: los niveles de esta en suero materno se encuentran elevados con una cifra mayor de 8 pg/ml en mujeres con infección intrauterina con un excelente valor predictivo positivo y negativo, sin embargo esta prueba todavía está limitada para estudios y no es utilizada ampliamente en la práctica clínica.(2,9)
- Productos de degradación de los neutrófilos en plasma materno: Como lactoferrina y defensina, son otros mecanismo de detección precoz de infección intraamniótica .(8,9)
- Cultivo del líquido amniótico: el estándar ideal para identificar infección intrauterina. Su principal desventaja es el tiempo prolongado para la obtención de resultado, lo cual lo hace poco útil clínicamente. (9) Además el cultivo no identifica infecciones localizadas en la decidua y corion que pudieran suceder sin la invasión bacteriana hacia cavidad amniótica.(11) En cuanto a la tinción de Gram se requieren aproximadamente 10 organismos por mL para que sea positiva, pero ésta no identifica micoplasmas que son conocidos como un

- grupo importante de causa de infección intrauterina en RPM.(9)
- Glucosa: disminuida en el líquido amniótico, para la detección temprana de infección debido probablemente a su metabolismo tanto bacteriano como de polimorfonucleares. Romero et al., usando niveles de glucosa menores de 14 mg/dl asociado a cultivos de líquido amniótico positivos, encontraron una sensibilidad de 87% comparado con la tinción de Gram sola con 65%.55,56.
  - Gonadotropina coriónica humana beta en secreciones vaginales: se produce en el tejido trofoblástico y durante el embarazo se encuentra en concentraciones variadas en el suero, y líquidos urinario y amniótico(2). Valores por encima de 39,8 mIU/ml tienen un valor predictivo positivo para diagnosticar RPM de 94,7% y un valor predictivo negativo de 95,5%, convirtiéndose en una prueba segura, sencilla y rápida para diagnosticar RPM no sustituye a la cristalografía como método diagnóstico; además, se considera que su valor predictivo positivo es menor que la cristalografía.(2)

Se encontró una asociación inversamente proporcional entre

la longitud del cuello y el riesgo de presentar RPM.(9) y se le ha combinado con la medición de fibronectina fetal para mayor exactitud.(2,9)

- Indigo carmín : la instilación dentro de la cavidad amniótica, para verificar posteriormente la salida de líquido amniótico por el canal vaginal, que se observa teñido por el colorante. Este método diagnóstico tiene la desventaja de ser un procedimiento invasor.<sup>2</sup>

## CONCLUSIÓN

La rotura prematura de membranas de pretérmino (RPMPT), se presenta en un tercio de los partos prematuros y se asocia con alta morbimortalidad perinatal por esta razón es importante el estudio integral e individualizado de las pacientes con RPM debido a que deben ser clasificadas según la cantidad de factores de riesgo ya que algunos tienden a ser potenciadores.(7,9) Aunque hay varios marcadores a disposición para este cuadro clínico, u no de los aspectos más importante es el enfoque hacia la prevención detección y tratamiento de factores de riesgo modificables.

## RESUMEN

La ruptura prematura de membranas fetales se define como aquella que ocurre previo al inicio

del trabajo de parto; antes de la semana 37 de gestación, recibe el nombre de ruptura prematura de membranas pretérmino.(9) La (RPM) antes de la viabilidad fetal constituye una complicación obstétrica de baja incidencia, pero que se asocia a una alta morbimortalidad materna y perinatal.(5) La evidencia actual sugiere que la RPM es un proceso multifactorial que puede ser afectado por factores bioquímicos, fisiológicos, patológicos y ambientales.

(9) Gracias a la identificación de las metaloproteinasas de la matriz, los inhibidores de tejido de metaloproteínasas y sus posibles mecanismos de acción se ha llegado a un mayor grado de comprensión de la fisiopatología de la enfermedad. Distintos factores han sido asociados con la ruptura prematura de membranas, siendo, hasta ahora, la infección intraamniótica la única causa reconocida de premurez y de posible causa de ruptura prematura de membranas. (9)

## BIBLIOGRAFÍA

1. Acosta Muñoz Jairo, Báez Barraza Josefina, Cinco Sánchez Ariana, Douriet-Marín Francisco, Morgan-Ortiz Fred. "Factores socio demográficos y obstétricos asociados con nacimiento pretérmino". Ginecol Obstet Mex 2010;78(2):103-109.
2. Ambriz López Roberto, Iglesias Benavides José Luis, Ramírez Martínez Jenny, Soria López Juan Antonio.

- "Comparación entre dos pruebas diagnósticas de rotura prematura de Membranas". Ginecol Obstet Mex 2012;80(3):195-200.
3. Aspíllaga Carlos, Fuentes Ariel, Kakarleka Elena, Ovalle Alfredo, Saavedra Ricardo. "Resultado neonatal adverso en la rotura prematura de membranas de pretermino según el modo del parto". REV CHIL OBSTET GINECOL 2007; 72(3): 144-153.
  4. Bloom Steven, Cunningham Gary, Hauth John, Leveno Kenneth, Rouse Dwight, Spong Catherine. (2011). Parto prematuro." Williams Obstetricia". 23<sup>a</sup> edición. Mc Graw Hill. México. Pp 818-821.
  5. Carvajal Jorge, Doren Adriana."Alternativas de manejo expectante de la rotura prematura de membranas antes de la viabilidad en embarazos únicos". REV CHIL OBSTET GINECOL 2012; 77(3): 225 – 234.
  6. Decherney Alan, Nathan Lauren. (2003). Complicaciones tardías en el embarazo. "Diagnóstico y tratamiento ginecoobstétricos". 8<sup>a</sup> edición. Manual moderno, Ed. México. Pp 323-325.
  7. Del Río María José, Fuentes Ariel, Kakarleka Elena, Martínez María Angélica, Ovalle Alfredo, Pizarro Dagoberto."Cerclaje profiláctico en mujeres con nacimientos prematuros espontáneos previos, asociados con infección bacteriana ascendente". REV CHIL OBSTET GINECOL 2012; 77(2): 98 – 105.
  8. Hospital Clinic Barcelona. Guía clínica: amenaza de parto pretermino. Barcelona: Unitat de Prematuritat. Servei de Medicina Maternofetal, Institut Clínic de Ginecología, Obstetricia i Neonatología, Hospital Clínic de Barcelona.
  9. López Osma Fernando, Ordoñez Sánchez Sergio A. "Ruptura prematura de membranas fetales: De la fisiopatología hacia los marcadores tempranos de la enfermedad". Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología Vol. 57 No. 4 • 2006 • (279-290).
  10. Moore Keith, Persaud T.(2004). Placenta y membranas fetales. "Embriología clínica, El desarrollo del ser humano". 7<sup>a</sup> Edición. ELSEVIER. España. Pp 120-143.
  11. Panduro Barón Guadalupe, Pérez Molina Jesús, Quezada López Claudia."Factores maternos asociados con nacimiento pretérmino espontáneo versus pretérmino nacido por cesárea". Ginecol Obstet Mex 2011;79(10):607-612.