



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

11237  
2ej

277

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"  
I. S. S. S. T. E.

RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS Y  
SUS CONSECUENCIAS FETALES

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA  
ESPECIALIDAD DE

PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A

DRA. HILDA VILLEGAS PEÑA



ISSSTE MEXICO, D.F.

1997 8

TESIS CON  
FALLA DE ORICEN

217821



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS Y SUS  
CONSECUENCIAS FETALES**

**C.M.N. 20 DE NOVIEMBRE I.S.S.S.T.E.**

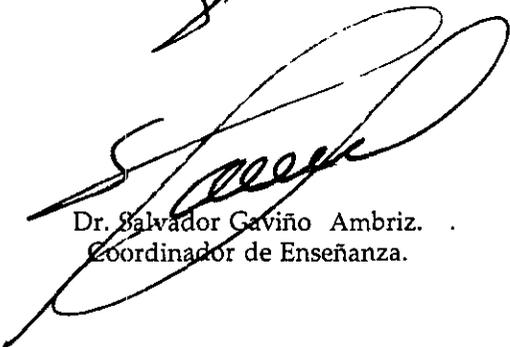


**AUTOR: DRA. HILDA VILLEGAS PEÑA**

Dr. Humberto Hurtado Andrade.  
Subdirector de Enseñanza e Investigación.



-----

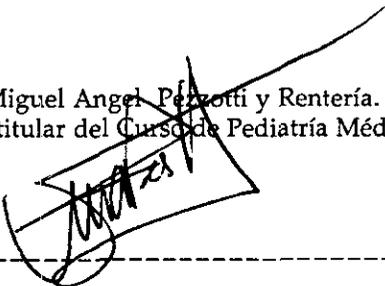


Dr. Salvador Gaviño Ambriz.  
Coordinador de Enseñanza.



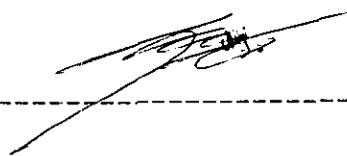
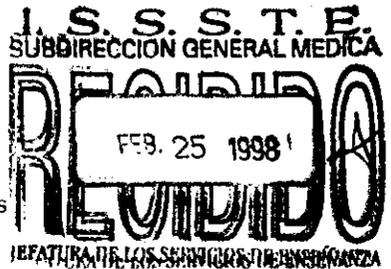
-----

Dr. Miguel Angel Pérezotti y Rentería.  
Profesor titular del Curso de Pediatría Médica.

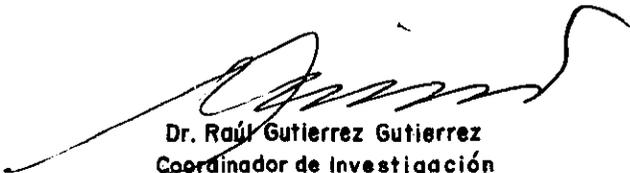


-----

Dr. Efrén González Arenas  
Asesor de Tesis.



-----



Dr. Raúl Gutiérrez Gutiérrez  
Coordinador de Investigación

# RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS

## INTRODUCCION

### **ANTECEDENTES**

La ruptura prematura de membranas (RPM) se define como pérdida de continuidad de las membranas corioamnióticas, en embarazos mayores de 20 semanas de gestación, con un tiempo mayor de dos horas antes del inicio del trabajo de parto (1,8,9,13,14).

Para su estudio Phillips y Williams en 1929 dieron a conocer la primera técnica microscópica para la detección de RPM tratando de identificar lanugo y cristales de ácido úrico en el líquido vaginal, determinando que el lanugo era específico (3,7). De la misma manera Tames Vari cuatro años después utilizó métodos colorimétricos para estudiar la concentración de hidrogeniones en el líquido vaginal utilizando papel filtro humedecido con Azul de bromotimol. Posteriormente en 1936, Von Numers propuso que la identificación de partículas de grasa en la vagina se considera signo de RPM con una sensibilidad y especificidad de 99.3% y 97.2% respectivamente en tanto que los

valores predictivos positivo y negativo de 97.2 y 99.3% (12). Por su parte Baptisti en 1938 utilizó por primera vez papel de nitrazina para el mismo propósito y en 1940 Abe demostró su utilidad (2). Cinco años más tarde Burgeois propuso un método para la identificación de células fetales, utilizando la tinción tricrómica de Masson la cual permite observar células fetales las cuáles son; translúcidas, poligonales, policromáticas, con restos nucleares en degeneración y gránulos citoplásmicos (3).

En 1948 se encontró en un análisis de membranas fetales con antecedente RPM con infiltración leucocitaria, lo que indujo a pensar que las membranas amnióticas probablemente infectadas se debilitaban y predisponía a su ruptura (5,6). Siendo hasta 1957 cuando se estudian los criterios para identificación de células de vernix caseosa por tinción de Papanicolau sin una respuesta satisfactoria, por lo que se utilizó el cloruro de pinaciano, un colorante metacromático derivado de la anilina, que detecta las células fetales en un tiempo de 30 minutos, estableciéndose la diferencia entre las células de la dermis caseosa de las vaginales hipercornificadas sin núcleo (7). Demostrándose el elevado grado de precisión del mismo, permitiendo identificar además células fetales en muestras vaginales de líquido amniótico en embarazos de 25 semanas de la gestación (57).

Es en 1963 cuando al continuar con los estudios en este campo, se trata de documentar la sospecha de la existencia de un defecto mecánico en las membranas,

que permitía su ruptura separándolos en dos períodos; donde los primeros presentan resultados que demuestran que la resistencia de las membranas rotas, no eran diferentes de las normales. La segunda etapa se inicia en el año de 1970 por Artal y cols. que informaron por primera vez que en las membranas rotas en forma prematura se conjugan defectos estructurales y mecánicos en forma específica. A partir de 1981 Al-Zaid y cols. señalaron a la colágena como la posible responsable del defecto de la RMP y que el contenido de colágena expresado por área es indistinguible entre embarazos normales y los que presenta RPM. En contraste con Skinner y cols. en su estudio, demostró que en las membranas normales disminuía el contenido de colágena al acercarse el término del embarazo y que las membranas rotas en forma prematura contenían una cantidad significativamente menor que las membranas a término (12).

Huber en 1983 comunicó que las cifras de alfa feto proteína del líquido vaginal de mujeres con embarazo a término aumentaban después de la ruptura (57).

Poco tiempo después la atención se centro en cambios en la "calidad" de la colágena. Kanayama y cols. en 1985 demostraron que las membranas con ruptura prematura, contenían menor cantidad de colágena, además de que el defecto era selectivo para el tipo genético III y solo aparecía en embarazos menores a 37 semanas (12). Es Rochelson y cols. en 1987 quien informa de la prueba colorimétrica anticuerpo monoclonal rápida para la determinación de Alfa feto proteína en líquido vaginal que

presenta una sensibilidad de 98% y especificidad de 100% para detectar RPM (1,2,57).

Aunque existe una gran diversidad en nuestros tiempos para poder determinar la RPM, se ha llegado a la conclusión que es; la salida de líquido amniótico por una solución de continuidad de las membranas corioamnióticas, en un lapso menor a dos horas antes del inicio del trabajo de parto, en embarazos mayores de la semana 20 de gestación.

Siendo un suceso súbito e imprevisible en el que culminan mecanismos tanto bioquímicos como mecánicos muy complicados y mal conocidos que se presenta como una complicación de la gestación (12). El período de latencia es el tiempo que transcurre entre la ruptura de membranas y el inicio del trabajo de parto y que cuando éste período es superior a 24 horas se considera a la RPM como prolongada (16).

Cuando la edad gestacional es menor de 37 semanas de gestación se dice que hay una RPM pretérmino (RPMp) (17,57). Ahora bien la RPM puede ser alta, cuando se realiza por arriba del orificio cervical interno o baja si la ruptura sucede en la luz del mismo. Así también puede ser completa cuando tanto el amnios como el corión se rompen en el mismo sitio, e incompleta si el amnios se rompe por arriba del orificio cervical interno y el corión en la luz del mismo (12).

## **EPIDEMIOLOGIA**

A pesar del paso de los años no existe unanimidad de criterios en la definición de esta entidad, quizá en gran parte por las dificultades en el diagnóstico. Las características de la población estudiada, presenta variaciones muy importantes en las estadísticas. Reportándose en la literatura universal cifras variables que oscilan entre 1.6 y 18% (7,10,14,29,56).

La mayor parte de las pacientes con RPM tienen su parto en las 48 horas posteriores a ésta donde la importancia radica en la edad gestacional del feto. Dunn y cols. en 1984 señala que nueve de cada 10 pacientes a término evolucionan espontáneamente hacia trabajo de parto, con un período de latencia no mayor de 48 horas (56). A diferencia del estudio de Nelson, Sierra y cols. que incluyó 511 mujeres con RPM con embarazos de 20 a 36 semanas de gestación, 65.9% tuvieron su parto dentro de las primeras 48 horas, y solo 12.9% de las pacientes continuaron sus embarazos por siete días (63).

A pesar de los avances en los cuidados neonatales del niño extremadamente prematuro, es reportado en la literatura una supervivencia del 22% con una tasa de mortalidad de 45 y 75% (un promedio de 66%). Y los que sobreviven presentan una importante variedad de complicaciones (66). Por otro lado Jonhson y cols. señalan que el período de latencia de RPMp es significativamente mayor y su duración puede variar inversamente a la edad gestacional, pero generalmente es de 48 horas. De ahí que el 66% de las madres con embarazos de 30 a 32 semanas de gestación presentan trabajo de parto espontáneo en comparación con el 80% de pacientes con

embarazos de edad gestacional de 33 a 36 semanas (56).

Por su parte Graham y cols, estudiaron 109 pacientes con RPM antes de las 34 semanas de gestación encontrando que el 49% presentaban un período de latencia de 48 horas y el 51% fue mayor de 7 días (63). A diferencia de Cox y cols. que reportaron un estudio de 298 pacientes con RPM en embarazos menores de 34 semanas que represento solo el 1.7% del total de la población obstétrica estudiada, ya que el 93% de las pacientes tuvieron su parto dentro de las primeras 48hrs, en parte debido a trabajo de parto pretérmino y solo en algunos pacientes se indico la inducción del mismo por infección y otras complicaciones maternas y/o fetales (63).

Se reportan estadísticas muy semejantes en el Centro Médico Universitario de Jaxksonville, donde el 3% de todos los partos asociados a embarazos menores de 34 semanas de gestación están asociados con RPM con una tasa mortalidad perinatal de 129 por cada 1000 nacidos vivos (21).

Cooper y cols. mostraron un rango de mortalidad de 90% en los recién nacidos menores de 24 semanas de gestación, la supervivencia observada fue de 90% en pacientes menores de 30 semanas de gestación, con peso al nacimiento de 550 g. y 99.2% en recién nacidos con peso de 2.250 g. (63).

En la mujer embarazada con RPM el tratamiento suele ser expectante, ya que nueve de cada diez pacientes con embarazo a término evolucionarán espontáneamente a trabajo de parto, en un período no mayor de 48 horas. Naeye en 1977 reafirma por el hecho de que un 10% de los nacimientos en un estudio que incluyo a 53,0000 embarazadas en el Collaborative Perinatal Project fueron secundaria a RPM (56).

En general los reportes de la literatura son muy variados ya que algunos mencionan la incidencia de RPM únicamente del 1% de todos los embarazos como la reportada por Ohlsson en un metaanálisis realizado en Toronto y Ontario, Canadá en 1989 (18); Maxwell y cols., en Carolina del Norte, en 1992 reporta la misma incidencia (19). Así como Asrat y cols., en Long Beach, California que reporta 1 a 2% de la población estudiada, hasta una incidencia tan alta como la reportada por Cifuentes en el Hospital Universitario de Cali Colombia de 21.7% de todos los embarazos (16).

Por su parte Morales y cols. en 1989 hacen mención al beneficio de antibióticos profilácticos y corticoterapia en RPMp encontrando que el 39% de las pacientes presentaban datos clínicos compatibles de corioamnionitis, de los cuales 71% se encontraron datos histopatológicos a nivel placentario sugestivos del mismo proceso infeccioso (10). De manera similar Beydoun y cols. en 1986 reportaron una tasa de 58.6% de infección en un grupo sin tratamiento (57). Otro estudio de RPMp en embarazos de 16 a 26 semanas de gestación mostró una incidencia de 39% de corioamnionitis descrita por Moretti y cols. (57).

Por otro lado J.C. Barragán y cols. informaron que los nacimientos de embarazos menores de 34 semanas de gestación, presenta una mortalidad perinatal del 66% con una incidencia de amnionitis de 28.5% (22). Polzin y cols. reportan que uno de cada cinco embarazos que cursan con RPM, ocurre antes de la semana 37 de gestación y de los cuales el 6 a 8% ocurre en pacientes con embarazos a término; además de que existe el antecedente previo de parto pretérmino de por lo menos una de cada tres gestante (12,17).

En nuestro país en el Instituto Nacional de Perinatología durante los años de 1985 y 1986 se atendieron 1451 ingresos de mujeres embarazadas, de las cuales 756

con RPM, lo que represento 52.1% y constituye la causa numero uno de mortalidad en el neonato pretérmino (20). Reportando además una incidencia de RPM en embarazos menores de 34 semanas de 0.74% y de 36 semanas es de 11.3%. La mortalidad infecciosa neonatal se presentó en 16.% (12,17) .

Por su parte Escobedo y cols. en un hospital privado de Monterrey en el año 1992 reportan una mortalidad neonatal de 13.% en 129 embarazos con antecedentes de RPM, la mortalidad global a dos años fue de 17%; (22)

En un estudio realizado en el Hospital Tacuba del ISSSTE de la ciudad de México en 1995 se estudiaron 31 pacientes que ingresaron al servicio de toco cirugía con RPM con una incidencia de 22.1%. Presentándose con mayor frecuencia entre embarazos de 38 a 49 semanas de gestación.

Con el advenimiento del manejo conservador en la mujer con RPM con embarazos menores de 37 semanas y la utilización de maduradores pulmonares la sepsis es una causa de morbilidad y mortalidad neonatal. El riesgo de sepsis en el neonato es aproximadamente de 10% de todos los partos pretérmino independientemente de la edad gestacional. A edad menor de 29 semanas de gestación, la incidencia de sepsis en el neonato varía ampliamente, reportándose cifras entre 35 y 45%, éste disminuye a menos de 10% después de 29 semanas de gestación. Por otro lado Nelson y cols. reportaron que la infección materna en recién nacidos menores de 28 semanas de gestación en pacientes con RPM la mortalidad es del 47% elevándose en las primeras 48 a 72 horas.

## **FACTORES DE RIESGO.**

Varios factores se incluyen en la RPM, donde el conocimiento de los mecanismos de integridad de las membranas fetales normales y las causas mecánicas supuestas de su ruptura. Aun no se han esclarecido en su totalidad ya que muchos factores no tienen explicación clara, lo que recalca el hecho de que aún no se dispone de un conocimiento completo de dicho proceso (56).

Se han descrito factores como infección en el tracto reproductivo materno (vaginosis bacteriana y micótica, por protozoarios y corioamnioitis ocultas). Por su parte los hábitos más frecuentemente relacionados son: fumar, abuso de sustancias estupefacientes, estado nutricional y coito; Las causas obstétricas son: gestación múltiple, polihidramnios, incompetencia cervical, operación cervical, sangrado gestacional y trauma antenatal; y por su parte en el medio ambiente la presión barométrica es la que se ha correlacionado (25,46,47).

Los datos epidemiológicos sugieren que quizás el factor más importante es la asociación entre infecciones uteroplacentarias, RPM y/o trabajo de parto pretérmino, la edad materna joven, el nivel de educación bajo y madre soltera. (27)

Widerma y cols. en 1964 y Artal y cols. en 1979 describieron el vínculo con deficiencias maternas de algunos oligoelementos y vitaminas como el cobre y la vitamina C que son importantes para el metabolismo y la maduración normal de la colágena. Ya que se sugiere que las cifras séricas bajas pudieran representar una disposición limitada de cobre, a pesar de concentraciones tisulares similares pudiera

inhibir la maduración normal y el crecimiento del tejido conectivo en las membranas amnióticas (29,56).

Otro factor de riesgo es fumar en donde los mecanismos fisiopatológicos porque el fumar podrían contribuir a RPMp es principalmente teórico. La nicotina y su metabolito como el citinina y monóxido de carbono, cianuro de hidrógeno, óxido de nitrógeno y otros componentes. El fumar podría aumentar el riesgo de RPMp por el deterioro de la función del leucocito, alteración de factores nutritivos esenciales, y mediante la interrupción normal de función y desarrollo placentario (26). Los constituyentes del humo del tabaco también dañan la actividad bacteriana endógena y pueden dañar la adhesividad de los macrófago a las bacterias (45).

La magnitud y las consecuencias de la agresión infecciosa en la mujer gestante están condicionadas por diversos factores:

- 1.- El momento de la gestación en que la infección se produce.
- 2.- El agente causal.
- 3.- La posibilidad de transmisión al embrión.
- 4.- La susceptibilidad de transmisión al embrión.
- 5.- La posibilidad de instituir terapéutica de acción rápida y de la eficacia reconocida de los fármacos (vigilancia médica, cultura de la madre, expresividad sintomatológica del padecimiento, disponibilidad de medios terapéuticos, etc).

## *FACTORES DE RIESGO*

### I.-MATERNOS

- a.-Cervicovaginitis infecciosa.
- b.-Cuello uterino incompetente o procedimientos quirúrgicos cervicouterinos
- c.- Deficiencias minerales y vitamínicas
- d.-Antecedentes de RPM o parto pretérmino
- e.-Síndrome de Ehlers Danlos
- f.- Procedimientos diagnóstico prenatales
- g.-Coito
- h.- Nicotina y sustancias estupefacientes.

### II.-AMBIENTALES

- a.-Presión barométrica

### III.-MEMBRANA CORIOAMNIOTICA FETALES

- a.-Trastornos patológicos de la placenta y el cordón umbilical.
- b.-Embarazo múltiple.

## FISIOLOGIA

Desde el punto de vista fisiológico, independientemente de su origen el epitelio amniótico está formado por una capa única avascular de células cuboides o cilíndricas que son mas prominentes en la superficie placentaria. En su superficie las células amnióticas están cubiertas por microvellosidades irregulares, ramificadas y en ocasiones confluentes, lo cual contribuye a la fuerza e integridad de éstas, formando canalículos intercelulares; de la misma manera también pueden encontrarse en ellos desmosomas y a su vez engrosamientos densos discontinuos de las membranas lo que permite una comunicación intercelular, para controlar el medio intramniótico. Dichas conexiones e interconexiones constituyen una barrera mecánica a microorganismos patógenos y células inflamatorias. De la misma manera las conexiones desmosómicas y la plétora de interdigitaciones proporcionan fuerza mecánica y resistencia a la penetración de fuerzas de tensión y contaminantes externos respectivamente, protegiendo al feto, pero a la vez se convierte en desventaja cuando ocurren infecciones bacterianas o diversos mecanismos enzimáticos y que cuando dicha barrera se altera condiciona que el embarazo llegue a término en forma espontanea (57,72)

Las células amnióticas tiene características especiales dentro de las que destacan: citoplasma denso y granular, con pocas mitocondrias y sin aparato de Golgi demostrable, debajo del epitelio se encuentra una membrana basal con colágena de tipos IV y V, la cual se anclada al epitelio amniótico por podocitos (29,56).

El corion tiene un grosor que va de 0.04 a 0.4 mm, casi cuatro veces mayor.

que el del amnios, su constitución ésta dada por dos a diez capas de células trofoblásticas poligonales, cada una con un sólo núcleo grande. En su cara externa, hay restos de estroma de vellosidades y decidua materna adherente. Las matrices extra celulares de amnios y corion, adyacentes, están cargadas con macrófagos que se activan en presencia de microorganismos (56,70).

La fuerza e integridad del amnios se encuentran en equilibrio de factores intrínsecos que son los más importantes ya que regulan la degradación y síntesis de tejido conectivo. En cuya matriz las metaloproteinasas (MMPs), que presentan un catabolismo extracelular tienen una función reguladora e inhibidora (62). Las cuales al comienzo del trabajo de parto de término, el balance entre inhibidor- activador de enzimas cambia hacia el catabolismo proteolítico de la matriz corioamniótica extracelular, promoviendo la debilidad local de las membrana en preparación para el nacimiento (29).

Vadillo Ortega y cols. reportan un incremento en la actividad colagenolítica entre RPM de término y RPMp, además de identificar un incremento en los niveles de MMP-9 (colágena / gelatinosa) cerca del sitio de ruptura comparado con membranas obtenidas de cesáreas antes de la misma ruptura. Por otra parte en estudios de investigación se a observado que el MMP-9 degrada la colágena tipo IV-V y probablemente juegue un papel importante en la preparación de RPM. (62)

Cuando las membranas corioamnióticas se encuentran intactas, la membrana corioamniótica brinda al feto una barrera estéril, capaz de mantener un medio homeostático, ya que es impermeable a moléculas de más de 60 000 Daltones de peso molecular, pero permiten la difusión pasiva de sustancias eléctricamente neutras, lipofílicas, oxígeno, electrólitos, agua, aminoácidos, hierro, calcio y fósforo por

transporte activo a diferencia de la glucosa que ingresa mediante difusión facilitada

(56,70)

## ETIOLOGIA

Las alteraciones en la flora vaginal que ocurre en la asociación con la RPM, puede cambiar durante el curso del embarazo, por el resultado del tratamiento antimicrobiano posteriormente a ésta. Kundsen y cols. identificaron con más frecuencia a *U. urealyticum* entre las membranas fetales de niños de parto pretérmino y sin RPM. Por otro lado Hillier y cols. utilizaron una técnica similar de muestreo microbiológicos desde el amnios y el corion después del parto, identificando *U. urealyticum*, *G. vaginalis*, *M. hominis*, *Mobiluncus* spp., *Prevotella* spp., *Peptoestreptococo* spp., y/o *Streptococo* del grupo B en 66% en mujeres con parto pretérmino comparado con 21% de mujeres de control con parto de término (28).

De la misma manera Mc Donald y cols. examinaron mujeres con flora cervico/vaginal entre 22 y 28 semanas de gestación y nuevamente al momento del parto persistiendo microorganismos como *Prevotella*, *Bacteroides* spp., *Peptoestreptococo* spp., *M. hominis*, *G. vaginalis* y *Urealyticum* asociados a parto pretérmino. En otros reportes se mencionan microorganismos bien identificados en RPM que incluyen *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococo* del grupo B, *Chlamydia Tracomatis*, *Micoplasma hominis*, *Urealyticum*, *Tricomona vaginalis*, *Prevotella* spp (29).

*MICOPLASMA GENITAL*. Un estudio temprano enfocó el papel potencial del *Micoplasma genital*, *M. hominis* y *U. urealyticum* en resultados adversos al embarazo (28). Sin embargo no se ha demostrado que incremente el riesgo para recién nacidos pretérmino o RPMp (28,29).

*NEISSERIA GONORRHOEAE.* Varios estudios han documentado como factor de riesgo para RPM la infección antenatal de *N. gonorrhoeae* sin tratamiento y la presencia durante el parto (30). Amstery y Steadman en un análisis retrospectivo de 5065 mujeres con investigación perinatal, reportan un 26% de cultivos positivos de mujeres con RPM comparado con solamente 29% de mujeres sin *N. gonorrhoeae*. En un análisis similar se reporta 6 de 14 mujeres (42.8%) que experimentaron RPM sin tratamiento, comparado con 4 de 144 (2,7%) de mujeres con tratamiento, concluyendo que el tratamiento puede disminuir la asociación RPM con infección por *N. gonorrhoeae*. La información sugiere que la infección genital por *Gonococo* en asociación a respuesta inflamatoria es factor de riesgo para RPM en pacientes con trabajo de parto de término y pretérmino (29,31).

*CHLAMYDIA TRACHOMATIS.* Angers y cols. examinaron 52 mujeres con RPMp y 84 mujeres sin antecedentes de RPM de similar edad gestacional. Observando que no existía una correlación directa a la asociación con RPMp (9). Harrison y cols. en un estudio similar retrospectivo de mujeres examinadas antes de 32 semanas de gestación reportaron un incremento en el riesgo para RPMp en mujeres con evidencia de infección reciente con *Chlamydia*. Por otro lado Sweet y cols. examinaron de forma retrospectiva de 1977 a 1983 la microbiología prenatal de 6864 mujeres de las cuales 53% mostraban infección para *Chlamydia* y 3% sin proceso infeccioso, corroborando una asociación entre embarazos de 23 y 26 semanas, infección por *Chlamydia* y RPMp (32). El riesgo para RPM se incrementa aproximadamente dos veces entre mujeres infectadas comparado con mujeres no infectadas (33,34, 29). Por otro lado Mc Gregor y cols. en un estudio aleatorio con placebo-control evaluaron el tratamiento antenatal con eritromicina para reducir el nacimiento pretérmino encontraron una reducción del 60% de RPMp y RPM entre el de

mujeres positivas a Chlamydia que recibieron eritromicina comparado con placebo (33).

*TRICOMONA VAGINALIS*. En un estudio retrospectivo por Minkoff y cols. detectaron que la infección de *T. vaginalis* es dos veces más común entre mujeres con RPM y bajo peso al nacimiento comparado con el desarrollo normal del peso en recién nacidos sin antecedentes de infección, reportando 40% de riesgo para RPM.

Mc Gregor y cols. reportaron RPMp en 3 de 45 mujeres (6.6%) infectadas con *T. vaginalis* sin tratamiento y 2 de 43% (4.6%) de mujeres infectadas manejadas con metronidazol (51). Por otro lado Drapeó y cols. demostró en un modelo in vitro de que la infección por *T. vaginalis* reduce directamente las medidas tensoras del corioamnios para RPMp (9,52,56).

*STREPTOCOCCO DEL GRUPO B*. El Streptococo del grupo B (GBS) ocasiona una disminución en la fuerza tensora y expansora de membrana con infección por GBS (51). Alger y cols. también demostraron que las mujeres admitidas con RPMp eran más frecuentemente en embarazos colonizados con *S. del Grupo B* comparado con mujeres en trabajo de parto de término. (17,29)

Posteriormente Bobbitt y cols. describen 3 veces mayor el riesgo para RPM asociándose a disminución de peso al nacimiento, entre mujeres colonizadas con *S. del Grupo B* (54). Moller, Matorras y cols. reportaron un incremento del riesgo para RPM relacionado con bacteriuria por *S. del grupo B* o colonización cervical (55). Consecutivamente un estudio pequeño doble ciego, controlado con placebo describe 80% de reducción del riesgo de RPM entre mujeres con bacteriuria por *S. del grupo B* tratada con ampicilina (9,29).

En 1981 Regan y cols. describen que la colonización de la vagina con GBS también se ha identificado como factor de riesgo de RPM, el estado de portador de GBS es dos veces más frecuente entre pacientes que sufren RPM que en la población obstétrica general (17,53,56).

*VAGINOSIS BACTERIANA.* Se ha reportado un aumento en el riesgo de RPM y RPMp para mujeres portadoras de vaginosis detectadas semanas o meses antes del parto (29,51). En 1984 Minkoff y cols. identificaron un riesgo de 50% para RPM entre mujeres con vaginosis bacteriana en su primer visita prenatal. Aunque esta asociación no se ha demostrado plenamente para lograr una importancia estadística, las mujeres con *Bacteroides* (ahora llamado *Prevotella*) sugiriendo RPM a más de 2.8 veces más frecuente que mujeres sin microorganismos aislados (35). Mc Donald y cols. encontraron una asociación similar prenatal de *Prevotella* spp., y RPMp que usualmente se adquiere entre la semana 28 de gestación (36,37). Estudios subsecuentes por Gravett, Mc Donald, Kurki, Mc Gregor y cols. encontraron de dos a siete veces incrementado el riesgo para RPMp entre mujeres con vaginosis bacteriana (21,35,36).

## FISIOPATOLOGIA

Los reportes de Knox, Hoerner y Benirschke, deducen que el papel de la infección como causa de RPM es prevenible ya que un estudio epidemiológico, clínicos histológicos, microbiológicos y apoyados en estudios de biología molecular han proporcionado el soporte del convencimiento que sugiere que la infección local y la respuesta inflamatoria secundaria quizás represente el mecanismo mas importante primario o secundario en la patogénesis (25). Se describen múltiples factores de riesgo que condicionan la RPM cuyo criterio unificador se menciona a la debilidad de la membrana corioamniótica (la cual puede ser relativa o absoluta, local o generalizada) como la más importante. Los cambios morfológicos de dichas membranas en madres con embarazo a término con RPM, han demostrado que son más delgadas cerca del sitio de la ruptura y que la capa de tejido conectivo tiene menor numero de fibrillas de colágena desorganizada, existiendo además una disminución del contenido de colágena en el amnios roto, aunado a una disminución del contenido de colágena de tipo III, demostrándose así mayor actividad colagenolítica en dichas membranas amnióticas (21,29). Ya que es el principal contribuyente de la elasticidad y fuerza del amnios, jugando además un papel importante la presencia de colagenasa (56). Las principales sustancias que regulan la actividad colagenolítica inhibitoras son: alfa-1-antitripsina inhibidor de metaloproteinasas, inhibidor de proteínasa de cisteína y colagenasa y por su parte las principales sustancias excitatorias que regulan dicha actividad es la tripsina, elastasa, metaloproteinasas, gelatinasa, proteogluconasa, proteinasas de cisteína como catepsina B, catepsina colagenolítica y proteinasas neutras. Las proteinasas de cisteína, fragmentan los extremos telopeptídicos de la

colágena y son iniciadoras importantes de la colagenolisis. Las metaloproteasas de matriz extracelular son un grupo de enzimas con características funcionales semejantes, todas ellas actúan en condiciones fisiológicas, dependen de calcio y muestran una gran selectividad por su substrato. Algunas han sido muy bien caracterizadas y han recibido nombres que las relacionan con sus substratos, así la metaloproteasa que reconoce a la colágena tipo I, se denomina MMP-I. Vadillo y cols. en el estudio para asociar la participación de las metaloproteasas en la RPM, encontraron un aumento en la capacidad de degradación de colágena en muestras derivadas de embarazos complicados con RPM. En este trabajo se aportan evidencias experimentales que involucran la participación de metaloproteinasas de matriz extracelular en el fenómeno de ruptura normal. Fue posible demostrar que existe inducción real de la síntesis de enzimas colagenolíticas y gelatinolíticas en los fibroblastos cultivados al agregar líquido amniótico de término o de RPM, los datos de aumento en la actividad enzimática coincidieron con el aumento en la cantidad de proteína inmunorreactiva medida por ELISA (24).

En sí se puede postular que la activación del sistema colagenolítico amniótico, podría causar la ruptura de las membranas amnióticas, que sí se presenta fuera del trabajo de parto, inducida por factores como infección, dispararía la degradación "fuera de tiempo" del tejido conjuntivo, que se manifiesta como RPM (20).

Por otra parte William y cols. mencionan que la tripsina, que se halla en el líquido amniótico de embarazos a término, fragmenta preferentemente colágena de tipo III. De igual manera contiene alfa-1-antitripsina el cual es un inhibidor natural (29,57). En la evolución normal del trabajo de parto, la actividad de estos inhibidores de regulación disminuyen permitiendo mayor grado de actividad colagenolítica, en conjunto con las proteínasas de cisteína, las cuales condicionan la fragmentación de la estructura

helicoidal triple de la colágena, encontrándose altas concentraciones de colagenasa en la placenta a término por lo que su actividad aumenta conforme avanza el trabajo de parto debido a una menor inhibición de metaloproteasa, desactivándose por reducción y alquilación (17,56). Esto origina disminución de la colágena tipo III en membranas fetales rotas con aumento de su concentración en el líquido amniótico además de observarse disminución de alfa 1-antitripsina en comparación con pacientes cuyas membranas fetales no se rompieron prematuramente (2,7,29)

Otras fuentes potenciales de agresión proteolítica a la membrana corioamniótica son las proteasas del líquido seminal, las proteasas que se secretan en respuesta a la corioamniotitis, aunados a la producción de elastasas por parte de los leucocitos que infiltran las membranas fetales como parte de la respuesta inflamatoria al proceso infeccioso, lo cual ayuda a fragmentar selectivamente la colágena de tipo III (29).

Otro grupo de factores condicionantes son la deciduitis, corioamniotitis o infección intraamniótica clínicamente indetectable la cual sucede en 25% de las mujeres con RPM; ya que las bacterias pueden debilitar las membranas corioamnióticas, tal vez por proteólisis secundaria a la activación del sistema peroxidasa-peróxido. Por su parte los macrófago placentarios, tienen una actividad significativa de activación a la fosfolipasa A2, originando la síntesis de prostaglandinas, condicionando actividad contráctil del útero (7. 56).

De igual manera Vadillo y cols. demostraron la existencia de un defecto de naturaleza estructural que explica que la ruptura de las membranas ante estímulos en membranas normales no provocaría daño, revelándose que no existe diferencia en el contenido de colágena entre las membranas normales y con RPM. Sin embargo, si la cantidad de colágena por unidad de tejido se corrige conforme al tiempo que transcurre

entre el instante de la ruptura y el momento del parto, se encuentra que el contenido de la proteína en las membranas con ruptura prematura se incrementa, con una correlación directa muy estrecha con el tiempo de latencia (70).

## **INVASION MICROBIANA DE LA CAVIDAD AMNIOTICA**

El mecanismo mediante el cual se produce la ruptura de las membranas por invasión bacteriana en la activación de fosfolipasa A2 por la flora bacteriana vaginal, algunos otros microorganismos producen proteasas que comprometen la viabilidad y la integridad de las membranas con el consecuente acumulo de leucocitos, los cuales pueden directamente producir daño a las membranas. Otro mecanismo es la activación in situ de la acción de la peroxidasa de los macrófagos y la secuencia de acontecimientos, condiciona debilitamiento de las membranas y su ruptura. El efecto directo de las bacterias en el debilitamiento de las membranas corioamnióticas se ha relacionado con la capacidad de los microorganismos para producir enzimas que fragmentan la colágena.(57)

El sistema peroxidasa-peróxido de hidrógeno-halogenuro se produce por parte del amnios, corion, decidua y por macrófago placentarios, al igual que el moco cervical en las células endometriales. La producción de peróxido de hidrógeno, forma un substrato para la formación de radicales libres que causan destrucción tisular local, necrosis y fragmentación de los enlaces peptídicos en la colágena, por activación de las proteasas lo cual condiciona disminución en el pH, lo cual desestabiliza las membranas lisosomales endógenas y causa aumento de las concentraciones de las colagenasas libres activas, además de que permite que las proteasas inespecíficas inactiven las inmunoglobulinas A y G en el moco cervical ocasionando pérdida de la protección de las mucinasas causando pérdida de la barrera defensiva para las infecciones ascendentes. Adernás de que pueden ocasionar entonces necrosis y destrucción de la lámina del epitelio amniótico y permitir el acceso directo al medio intrauterino ( 57,59,60).

Se ha descrito que existe un efecto estimulante directo de las bacterias en la capacidad de producción de proteasa endógena de la membrana, en colaboración con los macrófagos, los cuales poseen lisosomas que liberan peroxidasa y fosfolipasa después de su activación por ingestión bacteriana, de igual manera contienen y secretan una catepsina B, la cual es una enzima hidrolítica que aunado a una elastasa originada como productos del metabolismo de los macrófagos exacerban el debilitamiento de la membrana (59,60).

Por lo que se relacione o no con trabajo de parto, la RPM es un proceso que requiere interacción de stress, de respuestas directas a proteasas, fosfolipasas bacterianas y las respuestas indirectas de la secreción enzimática mediada por macrófago fetales y maternos, la presencia del factor activador de plaquetas (PAF), sustancia quimiotáctica potente (29,57,70).

Las membranas corioamnióticas son ricas en precursores de ácido araquidónico, además de que se sabe que las bacterias presentes estimulan la secreción de fosfolipasas A2 y fosfolipasa C. La fosfolipasa A2 fragmenta preferentemente fosfatidiletanolamina, la fosfolipasa C fragmenta fosfatidilinositol y ambas se liberan en respuesta a la invasión bacteriana (29,57,70).

Por su parte el calcio es un co factor importante, en la activación subsiguiente de la ciclooxigenasa y lipooxigenasa, las cuales originan productos terminales de las prostaglandinas F2 y E2 que estimulan contracciones uterinas, que aun cuando no sean suficientemente fuertes para ser perceptibles, aumentan la fuerza de tensión que conduce a RPM. Por su parte los tromboxanos y leucotrienos producen trombosis y necrosis locales, que directamente debilitan las membranas y las predisponen a la ruptura directa en la barrera corioamniótica para mayor acceso de

bacterias patógenas. Además, se condiciona fragmentación de fosfolípidos en la producción de estos eicosanoides, que hace que se pierdan las propiedades de lubricación que brindan normalmente a la membrana corioamniótica (21,57,59,60).

Esto aunado al defecto de la mucosa materna la cual se desorganiza por los altos niveles de mucina y sialidasas presentes en el líquido vaginal en mujeres con vaginosis bacteriana (38). Lo cual podría facilitar el ascenso y adhesión bacteriológica de microorganismos en el cervix, decidua, corioamnios, en conjunto con la producción de IgA proteasa, que puede servir para vencer la superficie local de defensas inmunológicas del huésped (39).

Otros componentes bioactivos en vaginosis asociada en el flujo vaginal como ácidos orgánicos (butyrate y succinate), pH elevado, fosfolipasa A2 y C, enzimas proteolíticas no especificadas (35). Lo que se ha propuesto podría facilitar el crecimiento bacteriano en la vagina y el segmento bajo del útero para vencer la protección del huésped de los mecanismos defensivos; otro factor no menos importante son los lipopolisacáridos (LPS) o endotóxina bacteriana los cuales es un indicador potente del sistema de citocinas del huésped e independientemente induce síntesis y activación de las metaloproteínas (40,70).

Mc Gregor y cols. en 1986, demostraron que microorganismos vinculados con RPMp como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Bacteroides melanogenicus* y enterobacterias producen colagenasas inespecíficas, y un año posterior demostró además que muchas bacterias producen debilitamiento del amnios por inducción de proteasas, colagenasas y elastasas, que fragmentan la colágena y también activan la cascada de las prostaglandinas (57,70).

Dichas citocinas, como el factor alfa de necrosis tumoral e interleucina Beta 1 son también capaces de inducir síntesis y activación dentro de las células corioamnióticas (41). La activación de los neutrófilos libera elastasa y otras enzimas capaces de degradar la colágena tipo I y II dentro de la corioamnios. En adición a los efectos de los mediadores inflamatorios sobre la integridad de la membrana un numero implicado de patógenos como por ejemplo *T. vaginalis* produce potentes enzimas proteolíticas que pueden perjudicar la fuerza y elasticidad de las membranas fetales y las combinaciones microbicas producen enzimas proteolíticas con mediadores inflamatorios del huésped que pueden superar los mecanismos reguladores y debilitamiento de la membrana (27,28,40,42).

Una vez establecida la invasión de dichas membranas ya sea por cualquiera de sus vías la consecuencia quizás más importante es el desarrollo de un proceso infeccioso en el feto. Siendo un factor importante de morbilidad y mortalidad en el neonato y su incidencia aumenta cuando el embarazo se complica con RPM y prematuridad. El riesgo de sepsis neonatal se calcula en aproximadamente 10% de los recién nacidos pretérmino. A edad menor de 29 semanas de gestación la incidencia de sepsis neonatal varía ampliamente, pero parece ir entre 35 y 45% y disminuye a menos de 10% después de la semana 29 de gestación (63).

La invasión secundaria al feto puede ser por el torrente sanguíneo por la adquisición transplacentaria de agentes infecciosos durante una bacteremia materna o con mayor frecuencia, por exposición a un líquido amniótico infectado debido a la ruptura prolongada de membranas o por el contacto con secreciones vaginales contaminadas con gérmenes colonizadores del área genitorrectal materno y una vez que el microorganismo penetra al organismo dependiendo de su virulencia, inoculó y persistencia, se activan una serie de mecanismos celulares y humorales

condicionando una respuesta inflamatoria sistémica que se traduce clínicamente en la aparición de signos y síntomas de sepsis tanto en el producto como en la madre (29,64).

La cual se basa en la producción de numerosas citocinas, particularmente el factor de necrosis tumoral y la interleucina-1. Estos mediadores inflamatorios actúan en forma sinérgica induciendo la síntesis de otras sustancias pro inflamatorias y reactantes de fase aguda, estimulando la interacción del leucocito polimorfonuclear con el endotelio vascular, evento crítico en la génesis de las manifestaciones de la sepsis y el choque séptico (6,25,52).

En la sepsis las endotoxinas y otros productos de la pared bacteriana juegan un papel importante en la interrelación con el sistema inmunológico del paciente ya que determinan el inicio, propagación y resolución de la inflamación aguda. Este efecto se ejerce en las células de la serie fagocítico-monocitario que modulan el daño endotelial vascular por medio de la liberación de mediadores celulares endógenos como la interleucina 1, 6 y 8 y el factor de necrosis tumoral que estimulan a las células endoteliales a sintetizar factores que contribuyen a perpetuar y magnificar el proceso inflamatorio. Estos mediadores secundarios tienen acción directa sobre la circulación sistémica y pulmonar, lo que ocasiona vasoconstricción y/o vasodilatación a nivel de arteriolas y vénulas, asociado a marginación leucocitaria con microembolización y disfunción de células endoteliales. Estos eventos producen una desigualdad en la distribución del flujo sanguíneo en los diferentes órganos y aún en las diferentes regiones de un mismo, así como una disminución de las resistencias vasculares sistémicas, lo que altera la oxigenación tisular y modifica el consumo de éste. Desde el punto de vista clínico estas alteraciones se traducen en datos de hipoperfusión tisular y que desde el punto de vista hemodinámico se caracteriza por taquicardia, volumen

latido normal o elevado, que se traduce por aumento del gasto cardíaco en presencia de resistencias vasculares periféricas abatidas, y que secundariamente condicionan una diferencia arterio/venosa de oxígeno estrecha y una extracción tisular de oxígeno disminuida, que se asocia a acidosis láctica. Esta alteración en la extracción de oxígeno puede persistir a pesar de aportes altos de oxígeno. Esto se puede explicar por las siguientes: presencia de cortocircuitos microvasculares, alteración en la difusión de oxígeno en la interfase capilar-célular por trombosis microvascular con la consecuente pérdida de la autorregulación microcirculatoria y por alteraciones mitocondriales con el uso del metabolismo anaerobio para generar adenosin trifosfato (ATP).

## CUADRO CLINICO

En la infección materna existen datos que habitualmente orientan a su diagnóstico; en primer lugar un cambio en las características del líquido amniótico que fluye por los genitales, el cual se hace espeso, de aspecto purulento y fétido. En segundo lugar, fiebre, acompañada o no de otros síntomas característicos de infección. Frecuentemente con el registro electrocográfico aparece taquicardia que debe hacer pensar en afectación fetal. Aunado a la prematuridad constituyen la complicación más grave de la RPM, presentándose hasta en un 40%. Existen otros factores que aumentan la incidencia de morbi/mortalidad como son la presentación de nalgas, prolapso de cordón, desprendimiento de placenta normoinserta (63,69).

Una vez que el proceso infeccioso se ha establecido intrauterinamente el recién nacido presenta una morbi/mortalidad variada de acuerdo a la edad gestacional, esto relacionado a la integridad y madurez del sistema inmune del recién nacido (1,2,63).

En lo referente al recién nacido pretérmino aún el pronóstico se ensombrece cuando además de la RPM la sepsis secundaria aumenta la incidencia de Hemorragia intracraneal, Persistencia de conducto arterioso, enterocolitis necrozante disminuyendo éstos por arriba de las 34 semanas de gestación. En pacientes que sobrevivientes a estas complicaciones muchos tienen impedimentos a largo plazo incluso a enfermedad crónica pulmonar, desórdenes neurológicos como parálisis cerebral, ceguera, síndrome de intestino corto y retraso en el desarrollo psicomotor (2,63).

Los signos y síntomas de sepsis neonatal incluyen letargia, irritabilidad, succión pobre, llanto débil, hipotonía, distensión abdominal, diarrea, vómitos, ictericia, dificultad respiratoria, apnea, cianosis, inadecuado control térmico o, simplemente, la impresión clínica de que el recién nacido luce bien. Otros hallazgos sistémicos son anemia, hepatoesplenomegalia, lesiones cutáneas petequiales o purpúricas y sangrados. La presencia de hipoperfusión tisular periférica (lento llenado capilar, piel marmórea y fría) oliguria e hipotensión (64).

## DIAGNOSTICO

### **DETECCION DE LA RUPTURA DE MEMBRANAS**

Se realiza con el cuadro clínico, el antecedente de pérdida de líquido referida por la paciente, con una precisión del 90%. Seguida de la exploración física y la exploración mediante espejo estéril (66). Para una mayor seguridad y como método más fiel puede utilizarse el *amioscopio*, de esta manera se observa con toda claridad si las membranas están íntegras o si, por el contrario se han roto, visualizando directamente la presentación (66,67,72).

Aunque aceptamos que sólo la demostración directa del agente infeccioso en la sangre u órganos del feto, las pruebas indirectas que significan las lesiones específicas, o los síntomas clínicos es lo que hace patente la agresión, sin embargo su ausencia en el feto no asegura la impermeabilidad placentaria a los agentes infecciosos, ya que es posible que ciertos microorganismos no produzcan evidencia alguna por falta de alteraciones fetales que reflejan la insuficiencia de la reacción inflamatoria debida a inmunidad tisular natural, lo que parece posible especialmente contra ciertos virus o toxinas, como la de la difteria (58).

Con base a la composición y propiedades del líquido amniótico, descrita inicialmente por McKay se han elaborado métodos para demostrar diferentes elementos desde cambios en el pH en la vagina, basados en la alcalinidad del líquido amniótico, la identificación de elementos fetales así como cambios físicos como lo es la cristalización o arborización del mismo (72).

Descritos como indirectos: la medición de pH vaginal con papel de tomasol, azul bromotimol, nitrazina, método colorimétrico con sulfato azul de Nilo, Alfa- feto proteína, detección de la presencia de fosfatidil glicerol en líquido vaginal, ultrasonido y los directos como cristalografía o arborización (66).

Con respecto al diagnóstico de sepsis en el recién nacido Franco y De la Garza en su estudio en 1988 describen los cambios morfológicos del citoplasma de los neutrófilos, pudieron establecer el diagnóstico precoz de la enfermedad en el 76% de los pacientes antes de tener la certeza bacteriológica de los cultivos (77).

El diagnóstico específico de sepsis radica en la documentación microbiológica del patógeno en hemocultivo, idealmente obtenido antes de iniciar o modificar la terapia antimicrobiana. El aislamiento de un determinado tipo de germen en otra áreas en un neonato con hallazgos clínicos de sepsis es sugestivo de proceso infeccioso sistémico (64).

El leucograma sanguíneo debe ser obtenido en todos los neonatos con sospecha de sepsis, aunque la leucopenia ( $<5000$  células/mm<sup>3</sup>) o la leucocitosis ( $>25000$  células/mm<sup>3</sup>) pueden orientar al diagnóstico, Sin embargo la relación de neutrófilos inmaduros sobre los polimorfonucleares totales superior a 0.2 resulta un índice de mayor apoyo diagnóstico. La trombocitopenia ( $<150000$  plaquetas/mm<sup>3</sup>) puede también estar presente en neonatos sépticos pero es conveniente señalar que estas anomalías leucocitarias pueden aparecer de 6 a 24 horas después del inicio de la infección (64,65).

Los reactantes de fase aguda sirven para complementar la sospecha diagnóstica generada por el análisis de los índices leucocitarios. Una velocidad de

eritrosedimentación superior a los 15 mm/h o una proteína C-reactiva mayor de 10mg/l. Por lo que el valor predictivo positivo de estos métodos para el diagnóstico de sepsis es relativamente pobre; sin embargo, si todas estas pruebas son normales, la posibilidad de sepsis puede ser excluida con bastante precisión (confiable valor predictivo negativo). Sin olvidar que hay que tener presente que ciertos eventos obstétricos y posnatales pueden causar anomalías de todos los parámetros diagnósticos (64,65).

## TRATAMIENTO

### *TRATAMIENTO DE LA RPM EN MENORES DE 25 SEMANAS.*

Debido a la poca probabilidad de alcanzar una edad gestacional viable, debe en este tipo de madres embarazadas haber reposo completo en cama y el riesgo de infección materna. Se deja la decisión del tratamiento a la mujer, si decide mantener el embarazo después de una discusión prolongada de los riesgos y posibilidades de evolución, se respetan sus deseos y se maneja en forma expectante. Si la paciente desea interrumpir el embarazo, se indica inducción del trabajo de parto con oxitocina o fármacos inductores de actividad uterina del tipo prostaglandina E2 (74).

### *TRATAMIENTO DE RPMp A LAS 25-30 SEMANAS.*

En estos pacientes con inmadurez pulmonar fetal demostrada, es benéfico administrar glucocorticoides para manejar la inmadurez pulmonar, instaurar la tocólisis a fin de prolongar el período latente y permitir que el stress de la RPM disminuya la incidencia de sufrimiento respiratorio, así como administrar antibióticos profilácticos para tratar infecciones ocultas y prolongar la gestación (75).

El tratamiento prenatal con esteroides disminuye la incidencia del síndrome de sufrimiento respiratorio en pacientes con membranas íntegras. Hay controversia en el uso de corticoterapia, la cortisona tiene un efecto supresor sobre la respuesta inmunológica a las infecciones, lo cual podría agravar las complicaciones infecciosas. También la administración de cortisona puede suprimir la administración de corticoesteroides fetales la cuál probablemente se encuentre elevada en la mayoría de los casos de RPM y causar entonces hipoadrenocorticismismo fetal (74,75).

### *TRATAMIENTO EN RPM DE 31-35 SEMANAS.*

Es importante recalcar que el tratamiento de pacientes con RPM y corioamnioitis independientemente de la edad gestacional es igual a la administración de antibióticos. Las inducciones con oxitocina en fase latente, no deben considerarse fracaso hasta que hayan transcurrido al menos 14 a 16 horas de contracciones adecuadas sin dilatación cervical progresiva. Si se conoce el microorganismo patógeno por amniocentesis previa, la selección de antibióticos es específica. Si no se conoce, en la actualidad se recomienda utilizar 1-2 gr. de ampicilina por vía intravenosa cada 4-6 horas, más gentamicina 1.5mg.k cada 8 horas. Si se requiere cesárea, deberá añadirse al esquema antibiótico un fármaco con mejor cobertura de anaerobios, como clindamicina o metronidazol en caso necesario (73,75).

En dos estudios realizados por Ogita concluyeron que el método de amnioinfusión con solución salina es recomendado por sus efectos favorables durante el manejo con RPM, disminuyendo las desceleraciones variables ocasionadas por la compresión de cordón y de placenta, además que el uso de antibióticos en la misma inhibe el crecimiento bacteriano en el amnios, piel, ojos, genitales, aparato respiratorio y gastrointestinal del feto, sin absorción sistémica del antibiótico (10,18,75).

### *TRATAMIENTO DE PACIENTES CON RPM PRETERMINO.*

Se divide en dos grupos de tratamiento: el primer grupo en pacientes de embarazos de 28 a 36 semanas de gestación y el segundo grupo en pacientes con embarazos menores de 28 semanas. En el primer grupo con RPM sin infección la conducta va dirigida fundamentalmente a evitar la enfermedad de membrana hialina, se iniciará tratamiento con inductores de maduración pulmonar y posteriormente a este tratamiento, se deja evolucionar espontáneamente el embarazo, teniendo en cuenta qué ante cualquier signo o sospecha de infección amniótica se iniciará inmediatamente

la interrupción del mismo. En el grupo de menos de 28 semanas, con peso menor de 1000gr. las posibilidades de obtener un feto viable son muy pocas, en cambio el riesgo de infección perinatal es alto. En consecuencia se debe individualizar el manejo de acuerdo con las características particulares de cada caso (10,64).

#### *TRATAMIENTO DE PACIENTES CON RPM EN EMBARAZOS A TÉRMINO.*

Con base a la revisión de estudios clínicos pertinentes, las siguientes son recomendaciones para el tratamiento clínico. Al ingreso hospitalario debe realizarse una exploración con espejo estéril para confirmar el diagnóstico de RPM y precisar el borramiento y la dilatación cervicales, debe permitir la diferenciación entre un cervix muy desfavorable ( $< 4$ ) y no razonablemente favorable ( $> 4$ ). En pacientes de término con RPM y cervix favorable, está indicada la inducción del trabajo de parto. En pacientes con indicación médica u obstétrica de intervención también está indicada la inducción temprana el trabajo de parto, independientemente de que el cuello uterino sea favorable o no. En pacientes con cuello uterino desfavorable se pueden justificar dos planes de tratamiento. Una opción es la vigilancia conservadora, realizando un estudio ultrasonográfico para evaluar la presentación fetal, así como la anatomía fetal y el volumen del líquido amniótico, registro de la frecuencia cardíaca fetal para asegurarse que no hay desaceleraciones variables repetitivas realizándose además cultivos. Si la paciente se mantiene afebril, el feto está estable y los cultivos son negativos, deberá tenerse en observación hasta el inicio del trabajo de parto espontáneo. Si el período de latencia es mayor de 6 horas, y no existe contraindicación obstétrica para inducción del trabajo de parto, se inicia oxitocina en bomba de infusión IV continua y se administra medicación con antibióticos profilácticos (74).

En cuanto al uso de antibióticos profilácticos en RPM y embarazos a término en un estudio realizado por Walss Rodríguez encontró que en pacientes a término,

complicadas con RPM sin otros factores de riesgo agregados, los antibióticos administrados como profilaxis, no modifican la frecuencia de morbilidad infecciosa puerperal y que aun en pacientes con cesárea, la frecuencia de complicaciones infecciosas permanece baja. Concluyendo que el uso de antibióticos profilácticos en casos de RPM menor de 24 horas, no modifica la morbimortalidad infecciosa puerperal materna (74).

### **TERAPIA ANTIMICROBIANA**

El tratamiento antimicrobiano en neonatos con sospecha de sepsis debe ser iniciado inmediatamente después de la obtención de cultivos apropiados y la elección inicial del mismo depende del patrón etiológico y de la susceptibilidad de cada institución hospitalaria que atienda a recién nacidos. En general para la sepsis de inicio temprano se recomienda la combinación de ampicilina con un aminoglucósido (gentamicina, amikacina o netilmicina). En regiones con poca prevalencia de infecciones por *Listeria*, enterococos y *Hemofilus* sp, la penicilina puede reemplazar a la ampicilina. Para evitar el surgimiento de cepas resistentes y disminuir la incidencia de infecciones oportunistas, se prefiere reservar a las cefalosporinas de tercera generación para las infecciones documentadas por gérmenes Gramm negativos, especialmente cuando la respuesta al tratamiento de inicio fue inadecuada o se diseminan a lugares de reducida penetración (64,65).

La duración del tratamiento antibiótico se hace por un mínimo de 10 días para la sepsis no complicada, de 14 a 21 días cuando la meningitis forma parte del proceso y de tres a cuatro semanas si se documenta la presencia de endocarditis u osteomielitis.

complicadas con RPM sin otros factores de riesgo agregados, los antibióticos administrados como profilaxis, no modifican la frecuencia de morbilidad infecciosa puerperal y que aun en pacientes con cesárea, la frecuencia de complicaciones infecciosas permanece baja. Concluyendo que el uso de antibióticos profilácticos en casos de RPM menor de 24 horas, no modifica la morbimortalidad infecciosa puerperal materna (74).

### **TERAPIA ANTIMICROBIANA**

El tratamiento antimicrobiano en neonatos con sospecha de sepsis debe ser iniciado inmediatamente después de la obtención de cultivos apropiados y la elección inicial del mismo depende del patrón etiológico y de la susceptibilidad de cada institución hospitalaria que atienda a recién nacidos. En general para la sepsis de inicio temprano se recomienda la combinación de ampicilina con un aminoglucósido (gentamicina, amikacina o netilmicina). En regiones con poca prevalencia de infecciones por *Listeria*, enterococos y *Hemofilus* sp, la penicilina puede reemplazar a la ampicilina. Para evitar el surgimiento de cepas resistentes y disminuir la incidencia de infecciones oportunistas, se prefiere reservar a las cefalosporinas de tercera generación para las infecciones documentadas por gérmenes Gramm negativos, especialmente cuando la respuesta al tratamiento de inicio fue inadecuada o se diseminan a lugares de reducida penetración (64,65).

La duración del tratamiento antibiótico se hace por un mínimo de 10 días para la sepsis no complicada, de 14 a 21 días cuando la meningitis forma parte del proceso y de tres a cuatro semanas si se documenta la presencia de endocarditis u osteomielitis.

Las infecciones sistémicas causadas por especies de *Cándida* requieren una dosis total acumulativa mínima de 20 a 30 mg/Kg, mientras que la candidemia transitoria responde a terapias de menor duración (64).

## **TERAPIA DE APOYO**

La alimentación oral debe suspenderse durante la fase inicial del evento séptico, para evitar la broncoaspiración y la distensión abdominal. La intervención nutricional se establece mediante técnicas de alimentación enteral o parenteral, una apropiada cantidad de líquidos endovenosos y una adecuada corrección de las alteraciones metabólicas, ácido-básicas y electrolíticas que forma parte esencial del manejo del neonato infectado. La administración de oxígeno resulta imperativa cuando la hipoxemia está presente (64).

El choque séptico debe ser tratado con la expansión del volumen intravascular, mediante la administración de coloide o cristaloides, seguidas de volúmenes de remplazo calculados de acuerdo con la presión sanguínea, perfusión periférica, gasto urinario y pérdidas hídricas diarias, además del apoyo con drogas inotrópicas (10,64, 73).

## **TRATAMIENTO COADYUVANTE**

Otras formas de terapia que se han empleado en algunos centros hospitalarios incluyen el uso de esteroides, transfusiones de granulocitos, exanguinotransfusiones y la administración profiláctica o terapéutica de inmunoglobulinas endovenosas, medicamentos inmunomoduladores, factores estimulantes de las colonias de granulocitos (18,64).

Las infecciones sistémicas causadas por especies de *Cándida* requieren una dosis total acumulativa mínima de 20 a 30 mg/Kg, mientras que la candidemia transitoria responde a terapias de menor duración (64).

### **TERAPIA DE APOYO**

La alimentación oral debe suspenderse durante la fase inicial del evento séptico, para evitar la broncoaspiración y la distensión abdominal. La intervención nutricional se establece mediante técnicas de alimentación enteral o parenteral, una apropiada cantidad de líquidos endovenosos y una adecuada corrección de las alteraciones metabólicas, ácido-básicas y electrolíticas que forma parte esencial del manejo del neonato infectado. La administración de oxígeno resulta imperativa cuando la hipoxemia está presente (64).

El choque séptico debe ser tratado con la expansión del volumen intravascular, mediante la administración de coloide o cristaloides, seguidas de volúmenes de remplazo calculados de acuerdo con la presión sanguínea, perfusión periférica, gasto urinario y pérdidas hídricas diarias, además del apoyo con drogas inotrópicas (10,64, 73).

### **TRATAMIENTO COADYUVANTE**

Otras formas de terapia que se han empleado en algunos centros hospitalarios incluyen el uso de esteroides, transfusiones de granulocitos, exanguinotransfusiones y la administración profiláctica o terapéutica de inmunoglobulinas endovenosas, medicamentos inmunomoduladores, factores estimulantes de las colonias de granulocitos (18,64).

Las infecciones sistémicas causadas por especies de *Cándida* requieren una dosis total acumulativa mínima de 20 a 30 mg/Kg, mientras que la candidemia transitoria responde a terapias de menor duración (64).

## **TERAPIA DE APOYO**

La alimentación oral debe suspenderse durante la fase inicial del evento séptico, para evitar la broncoaspiración y la distensión abdominal. La intervención nutricional se establece mediante técnicas de alimentación enteral o parenteral, una apropiada cantidad de líquidos endovenosos y una adecuada corrección de las alteraciones metabólicas, ácido-básicas y electrolíticas que forma parte esencial del manejo del neonato infectado. La administración de oxígeno resulta imperativa cuando la hipoxemia está presente (64).

El choque séptico debe ser tratado con la expansión del volumen intravascular, mediante la administración de coloide o cristaloides, seguidas de volúmenes de remplazo calculados de acuerdo con la presión sanguínea, perfusión periférica, gasto urinario y pérdidas hídricas diarias, además del apoyo con drogas inotrópicas (10,64, 73).

## **TRATAMIENTO COADYUVANTE**

Otras formas de terapia que se han empleado en algunos centros hospitalarios incluyen el uso de esteroides, transfusiones de granulocitos, exanguinotransfusiones y la administración profiláctica o terapéutica de inmunoglobulinas endovenosas, medicamentos inmunomoduladores, factores estimulantes de las colonias de granulocitos (18,64).

## PRONOSTICO

El pronóstico de un neonato séptico depende de muchos factores, entre los cuales destacan el peso al nacer y el grado de prematurez, la utilización óptima de las técnicas de manejo intensivo, el patrón etiológico de cada hospital, la frecuencia de infecciones nosocomiales y de la rapidez con que se aplican adecuadas intervenciones terapéuticas. La sepsis de inicio temprano conlleva peor pronóstico que aquella de comienzo tardío. Las infecciones sistémicas por *S. epidermidis* tiene una tasa de morbimortalidad reducida, a diferencia de la sepsis causada por otros patógenos. (64)

Las modalidades basadas en la neutralización de endotoxinas bacterianas, en la inhibición o el bloque de las citocinas (anticuerpos contra FNT, IL-1, factor activante de plaquetas, etc.), en la estimulación funcional de los fagocitos de neonatos neutrópenicos (hormonas estimuladoras de colonias de granulocitos macrófagos) y en la interferencia de la interacción leucocito-endotelio (anticuerpos contra receptores de adhesión) (64).

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

## COMPLICACIONES

LA RPM favorece el desencadenamiento del trabajo de parto; pero este hecho guarda relación con el tiempo de gestación en que se encuentre la paciente. Los mayores peligros ha que están expuestos los fetos de madres con RPM son la infección y la prematuridad. Añadiéndose la mayor incidencia de presentación de nalgas y de prolapso de cordón. Cuando ocurre parto pretérmino consecutivo a RPMp el recién nacido tiene riesgo de algunas complicaciones graves, como enfermedad de membrana hialina, hemorragia intraventricular, hipoplasia pulmonar, deformidad por posición forzada, retinopatía por prematurez, parálisis cerebral, enterocolitis necrozante, septicemia neonatal, inestabilidad térmica, hipoglucemia, hiperbilirrubinemia y trastornos de líquidos y electrolitos (68).

## BIBLIOGRAFIA

1. Benson C. Ralp. "Diagnóstico y Tratamiento Gineco/obstétricos". 5a Edición. E. Manual Moderno 1989. Cap 14: 315-317.
2. Danforth D.N. "Tratado de Obstetricia y Ginecología" 4a Edit.. E. en Mex 1987. cap. 26: 466-468.
3. Asrat T. "Management of preterm premature rupture of membranes". Clin Obstet. y Gynecol. 1991, Dec 34(4):30-41
4. Brian Mercer and Kristopher L. Arheart "Induction Versus Expectant management in premature rupture of the membranes with mature amniotic fluid at 32 to 36 weeks: Rabdommized trial". Am J Obstet Gynecol 1993:169,775-82.
5. Arias Fernando. "Maternal Placental vasculopathy and infection: two distintic subgrups among patients with preterm labor and preterm ruptured membranes". Am J Obstet Gynecol 1994. 168:585-91.
6. Casanueva T. "Incidence of premature of membranes in pregnant women with low Leukocyte Levels of vit C". Eur J. Clín Nutr. 1991, Aug 45(8):401-5.
7. Duff Patrick. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas 1991 44:685-760
8. Cardona M.A. "Ruptura Prematura de membranas en el hospital Civil de Guadalajara, Jal." Gynecol y Obstet de Méx. 61 (S1) : 112-114.
9. De la Cruz Alejandra "Gérmenes aislados en la ruptura de membranas". Gynecol y Obstet de Méx. Sep 1985 53:2447-51.
10. Morales W.J. Anget J.L.. o Brien W.F. Knuppel R.A. " Use de ampicilina and corticosteroids in premature rupture of membranes: a Rabdommized study". Obstet Gynecol 1989; 73:721.
11. Sbarra A.J. Thomas G.B., Cetrulo C.L. Shagr. " Effect of bacterial growth on the

- bursting pressure of fetal membranes in vitro". *Obstet Gynecol* 1987;70:107.
12. Polzin W.J. and Brady K. "Factores mecánicos como causa de rotura prematura de membranas" *Clin. Obstet Gynecol* 1991(4): 673-683.
  13. Dexcus S. " Patología Obstétrica" 1987 (11): 249-253 Salvat Edit. España
  14. Glez. Merlo J. " Obstetricia" 4a Edit., 1992: 86-91 Edit. España
  15. Roussis p. et al. "Preterm Premature rupture of membranes: Detection of infection. *Am J Obstet Gynecol.* Oct., 1991 :65(4) part 1:1099--1103.
  16. Cifuentes B.R "Obstetricia de alto riesgo". Edit. Colombia:129-137.
  17. Allen S.R. Epidemiología de la rotura prematura de las membranas fetales ". *Clin. Obstet. Gynecol.*1991 4:657-663.
  18. Ohlsson A "Treatment of preterm premature rupture of membranes: A metaanalysis". *Am J. Obstet Gynecol* 1989; 160(4): 891-907.
  19. Naxwel G.L. "Preterm premature rupture of membranes: Results of expectant manegement in patients with cervical culture positive B Streptococcus or Neisseria gonorrhoeae" *Am J. Obstet Gynecol* 1992 :160(3); 945-949.
  20. Vadillo O.F. "Mecanismos moleculares de la patogénesis de ruptura prematura de membranas amnióticas". *Ginecología. Obstet. Méx.* 1990:58; 155-163.
  21. Johnston M.M. "Antibiotic Therapy in premature rupture of membranes: A randomized prospective, double blind trial". *Am J. Obstet. Gynecol.* 1990:163(3); 743-747.
  22. Escobedo L. J.M.. "Ruptura prematura de membranas: Morbimortalidad en embarazos menores de 36 semanas". *Ginecología. Obstet. Méx* 1992:60 ;247-250
  23. Moretti M. "Maternal and perinatal outcome of expectant manegement of premature rupture of membranes in the mid trimester". *Am. J. Obstet Gynecol.* 1988:56(2);390-396
  24. Vadillo O.F. "Participación de las metaloproteasas de matriz extracelular en la ruptura prematura de membranas fetales: un modelo fisiopatológico novedoso". *Ginecología. Obstet Méx.* 1992:60 ;79-85.
  25. Naeve R.L., Peters E.C. "Causes and consequences of premature rupture of fetal

membranes". *Lancet* 1990. (1):192-194.

26. Miller M. C. Jekel J.F. "Epidemiology of spontaneous premature rupture of membranes: Factors in preterm birth". *Biol Med* 1989 (62):241-251.

27. Cederquist LL, Zervoudakis J.A., Ewool I.C., Litwim S.D.. "The relation ship between prematurely ruptured membranes and fetal immunoglobulin production". *Am. J. Obstet Gynecol* 1979 (1334): 7844-788.

28. Hillier S.L., Martius J. Krohn M. "A case-control study of chorioamniotic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity". *N. Engl. J. Med* 1988 (31)9:972---978.

29. Janice I. French and James A. Mc Gregor "The pathobiology of premature Rupture of membranes seminars in Perinatology". *Seminars in Perinatology* October, 1996 (20):5;344-368.

30. Elliot B. Brunham R.C., Laga M. "Maternal gonococcal infection as a preventable risk factor for low birth weight" *J. Infect Dis* 1990 (161):531-536.

31. Ekwo E.F., Gosselink CA "Risks for premature rupture de amniotic membranes". *Int. J. Epidemiol* 1993 (22):95-503.

32. Sweet R.L., Landers D.V. Walker C. "Chlamydia trachomatis infection and pregnancy outcome". *Am J. Obstet Gynecol* 1987 (156):824-833.

33. Ryan G.M. Jr., Abdella T.N., McNeleu ""Chlamydia trachomatis infection in pregnancy and effect of Treatment on outcome". *Am. J. Obstet Gynecol* 1990 (162):34--39.

34. Cohen I. Verille J.C. Calkins "Improved pregnancy outcome following successful treatment of Chlamydia infection". *JAMA* 1990 (263):3160-3163.

35. Stegel C.A. Amsel R. Eschenbach D. "Anaerobic bacteria in nonspecific vaginitis". *N. Engl J. Med* 1980 (303):601-607.

36. Mc Donald H.M., O'Loughlin J.A. "Vaginal Infection and preterm labour". *J. Obstet Gynecol* 1991 (98):427-435.

37. Mc Donald H.M., O'Loughlin J.A.. "Changes in vaginal flora dring pregnancy and association with preterm birth". *J. Infect Dis* 1994 (170):724-728.

38. Mc Gregor J.A., French Jones W. "Bacterial vaginosis and prematurity and vaginal fluid: Results of a controlled trial of tropical clindamycin cream". *Am J. Obstet Gynecol* 1994 (170):1048-1060.
39. Kapatus Zoumbos K, Chandler D.K.F, Banle M. "Survey of immunoglobulin A protease activity among selected species of ureaplasma and Mycoplasma: Specificity for host immunoglobulin A". *Infect Immunol* 1985 (47):704-709.
40. Platz Christesen I.J., Lawellin D, Franco Boff Todd J.J.K. "Endotoxin and interleukin 1 alfa in the cervical mucus and vaginal fluid of pregnant women with bacterial vaginosis". *Am J Obstet Gynecol* 1993 (169):1161-1166.
41. So T, Ito A, Sato T, "Tumor necrosis factor alfa stimulates the biosynthesis of matrix metalloproteinases and plasminogen activator in cultured human chorionic cell". *Biol Reprod* 1992 (46):772-778.
42. Sbarra A.J, Selvaraj R.J.J., Cetrulo C.T.. "Infection and phagocytosis as possible mechanisms of rupture in premature of the membranes". *Am J. Obstet Gynecol* 1985 (153):38-43.
43. Hadely C.B, Main D.M, Gabbe SC. "Risk factors for preterm premature rupture of the fetal membranes". *Am J Perinatol* 1990 (7): 374-379.
44. Gosselink CA, Ekwo E.E., Woolson R.F.. "Dietary habits, prepregnancy weight, and weight gain during pregnancy. "Risk of preterm rupture of amniotic sac membranes". *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992 (71):425-438.
45. *Am J Obstet Gynecol* 1993 (169):1321-1326.
46. Mmes P.J., Ernest J.M., Moore MI. "Causes of low birth weight births in rupture premature the membranes".
47. Savitz DA, Blackmore CA, Thorp J.J.M. Jr "Epidemiologic characteristics of preterm delivery: etiologic heterogeneity: *Am J Obstet Gynecol* 1991 (164):467-671.
48. Nelson L.H, Anderson FI, O'DShea I.M. "Expectant management of preterm premature rupture of the membranes". *Am J Obstet Gynecol* 1988 (159):216-22.
49. Wiener C.P., Reno K, Klugman M. The Therapeutic efficacy and cost-effectiveness of

- agressive tocolysis for premature labor associated with premature rupture of the membranes". Am J Obstet Gynecol 1988 (159):216-22.
50. Hillier S.T., Nugent R.P., Eschenbach DA. "For the Vaginal infection and prematurity Study Group: Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low birth weight infant". N. Engl J. Med 1995 (333):1737-1742.
51. Mc Gregor. J.A., French J. Parker R. "Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infection. Results of a prospective controlled evaluation". Am J Obstet Gynecol 1995 (173):157-167.
52. Drapper D. Jones W. Heine R.P.. "Trichomonas vaginalis wekens human amnionchorion in an in vitro model of premature rupture". Infect Dis Obstet Gynecol 1981 (2):267-274.
53. Regan J.A., Chao S. James J.S.. "Premature rupture of membranes preterm delivery, and group B Streptococo colonization of mothers". Am J Obstet Gynecol 1981 (141):184-186.
54. Bobbit JR, Dammato J.D., Sakakm J, Jr. "Perinatal complications in group B streptococcal camets. A longitudinal study of prenatal patients". Am J. Obstet Gynecol 1985 (151):711-717.
55. Moller M. Thomson A.C.. Boech K. "Rupture of fetal membranes and premature delivery associated with group B Streptococo in urine of pregnant women". Lancet 1984 (2):69-70.
56. Steven R. Allen Clin Obstet Gynecol 1991(4),699-709.
57. William J. Polzin M.D., Kim Brady M.D.. "Factores mecánicos como causa de la rotura prematura de membranas ". Clin Obstet Gynecol 1991 (44):673-683.
58. Jones h.w. G.S. Jones. "Enfermedades de la vagina" Tratado de Ginecología de Novak Ed. décima 268-274.
59. Robert W. Bendoon. "Histopathology of fetal membrane rupture: A review of the Literature". Seminars in Perinatology October 1996 (20) 5;
60. Roberto Romero, Alessandro Ghidini, Moshe Mazor, Ernesto Behnke. "Invasión

- microbiana de la cavidad amniótica en la rotura prematura". Clin Obstet Ginecol 1991(4)
61. James T.T., Alexander and Ssan MM. Cox. "Clinical course of premature rupture of the membranes". Seminars in Perinatology October 1996 (20) :5; 369-374.
62. Vadillo-Ortega F. Glez. Avila G. Selman. "Metabolis in premature rupture of membrane". Obstet Gynecol 1990 (75):81-88.
64. Napoleón González Saldaña. Patricia Saltigeral Simetal, Mercedes Macías Parra, Xavier Sáez Lloren. "Sepsis y choque séptico". Infectologia Neonatal :29-38
65. Javier Mancilla Ramírez, Mario Ramirez Herrera, Leopoldo Portillo Gómez, Jesús Gaitan Meza, Charles A. Dinarello "Antagonistas de sepsis neonatal" Bol Med Hosp. Infant Méx.. Sep. 1993 (50): 9.
66. Kim M. Davvidson. "Detección de la rotura prematura de membranas". Clin Obstet Ginecol 1991 (14):685-691.
67. Eriksen y Blanco "Aplicación clínica de corticoesteroides en el tratamiento de pacientes con rotura prematura de membranas pretérmino". Clin Obstet Ginecol 1991(4): 665-671.
68. Harlass FE "Uso de tocolíticos en pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino". Clin Obstet. Gynecol. 1991 (4);719-725.
69. Gerald B.Merenstein, Leonand E. Weisman. "Premature Rupture of the membranes: Neonatal consequences". Seminars in Perinatology October 1996 (20): 5;375-380.
70. Robert W, Benson. "Histopathology of fetal membranes rupture: A review of the Literature". Seminars in Perinatology 1996 (20): 5; 381-388.
71. Patrick Duff "Premature Rupture of the membranes in Term patients". Seminars Perinatology 1996 (20): 5;401-408.
72. Maryellen L. Hanley and Anthony M. Vintzileos. "Biophysical Testing in Premature Rupture of the Membranes". Seminars in Perinatology 1996 (20): 5;418-425.
73. Brian M. Mercer and Kristopher L. Arheart. "Antibiotic therapy for preterm premature rupture of the membranes". Seminars in Perinatology 1996 (20): 5; 428-438.
74. Patrick Duff M.D.. "Tratamiento de la rotura prematura de membranas en pacientes a

término". Clin Obstet Ginecol 1991 (4):693-698.

75. Tamerou Asrat, Thomas J. Garite. "Tratamiento de la rotura prematura de membranas pretérmino". Clin Obstet Gynecol 1991 (4): 699-709.

76. Rosemary T. Greenberg. M.D. y Gary D.V. Hankins, M.D.. "Antibioticoterapia en la rotura prematura de membranas pretérmino". Clin obstet. Ginecol 1991 (4): 711-718.

77. Guillermo Franco del río, Omar de la Garza Otamendi, Judith

78. Debra A. Guinn M.D.. Robert L. Goldengerg M.D.. John C. Hauth M.D., William W Andrews Ph..D.. Elizabeth Thom Ph..D. and Roberto Romero. "Risk factors for the development of preterm premature rupture of the membranes after arrest of preterm labor". Am J. Obstet Gynecol October 1995 (173): 4 .

79. Bo Hyun Yooh, Jong Kwan Jun, Kye Parkk, Heechul Ricardo Gómez, and Roberto Romero. "Serum C-reactive Protein, white blood cell count in women with preterm premature rupture of membranes". Obstetrics and Gynecology December (88):6.