Rotura prematura de membranas

(Actualizado junio 2012)

Nota: reemplaza a los documentos previos sobre: Diagnóstico de la Rotura Prematura de Membranas (2006), Diagnóstico de la corioamnionitis (2004) y Rotura prematura de membranas (2003).

INTRODUCCIÓN

La rotura prematura de membranas (RPM) se define como la rotura de las membranas amnióticas que sucede antes del inicio espontáneo del trabajo de parto. Si sucede antes de las 37ª semana, se conoce como RPM pretérmino y en aquellos casos que ocurre antes de la 24ª semana de gestación, hablamos de RPM antes de la viabilidad fetal.

La rotura prematura de membranas a término se produce en el 8% de las gestaciones[1]. En general, el comienzo del parto tiene lugar de manera inmediata, de modo que el 95% de pacientes han dado a luz en menos de 3 días[2].

Por el contrario, la RPM pretérmino es mucho menos frecuente: ocurre en el 2-4% de las gestaciones y el intervalo de tiempo hasta el parto suele ser de una semana o más. El tiempo de latencia tiende a ser mayor cuanto menor es la edad gestacional en el momento de la rotura. Su importancia radica en que está asociada a un 30-40% de los casos de prematuridad, con la morbilidad y mortalidad que esta conlleva[3].

Las complicaciones descritas en los casos de rotura prematura de membranas pueden ser maternas o fetales. Desde el punto de vista materno existe mayor riesgo de corioamnionitis clínica (13-60%), infección posparto (2-13%) y desprendimiento prematuro de placenta (4-12%), siendo la sepsis materna una complicación rara (1%). A nivel neonatal se ha descrito un mayor riesgo de dificultad respiratoria (es la complicación más frecuente), sepsis neonatal, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, mayor compromiso neurológico y mayor riesgo de compresión de cordón en casos de anhidramnios[1]. Muchas de estas complicaciones se ven agravadas por el grado de prematuridad.

ETIOLOGÍA

La rotura prematura de membranas tiene una etiología multifactorial, pero la edad gestacional en la que sucede, puede orientar sobre la causa. A término, el debilitamiento de las membranas puede ocurrir como resultado de cambios fisiológicos en las mismas, combinados con fuerzas de cizallamiento producidas por la

fuerza de las contracciones[1]. Cuando la RPM sucede pretérmino, en la mayoría de los casos no se puede determinar la causa. Sin embargo, conocemos que la infección intraamniótica está presente en un 30-60% de las pacientes, especialmente cuando la RPM acontece en edades gestacionales tempranas. Este hecho se ha descrito tanto en la literatura anglosajona como en nuestro medio[4, 5]. Otras causas identificables serían las secundarias a un procedimiento invasivo de la cavidad amniótica (amniocentesis, fetoscopia, etc.), hemorragias persistentes, sobredistensión uterina, causas inmunes, etc…

DIAGNÓSTICO DE LA ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS

El diagnóstico se basa en la historia clínica sugestiva de RPM, junto con la visualización de la salida de líquido amniótico, que en el 80-90% de los casos se evidencia tras la colocación del espéculo.

El diagnóstico clínico es fácil en aquellas pacientes que presentan una salida evidente de líquido amniótico. En caso de duda, para la confirmación diagnóstica de la RPM se puede optar por la realización de alguna de las pruebas reflejadas en la Tabla 1[6]:

- **Test de nitrazina**: detecta cambios en el pH vaginal puesto que el líquido amniótico es alcalino (>6,5). La muestra debe tomarse del fondo de saco vaginal posterior. Presenta falsos positivos (17%) debidos a contaminación por sangre, semen y la presencia de vaginosis bacteriana. Pueden haber falsos negativos si la pérdida es mínima.

- **Imagen de arborización del líquido amniótico** visualizada con microscopio óptico.

- **Ecografía**: la presencia de oligoamnios puede ser útil para reforzar el diagnóstico, pero no establece el diagnóstico “per se”.

- **Determinación de parámetros bioquímicos:**
  - *Insulin-like growth factor binding protein-1* -IGFBP-1 (**Actim PROM test®**, **Amnioquick®**): proteína sintetizada en el hígado fetal y la decidua.
  - *Placental alpha microglobulin-1* -PAMG-1 (**AmniSure®**): proteína sintetizada por la decidua.

  La concentración de ambas proteínas en líquido amniótico es de 100 a 1000 veces superior a la hallada en las secreciones cérvico-vaginales en casos de membranas íntegras.

- **La instilación intraamniótica de fluoresceína o de índigo carmín** (1 mL en 9 mL de suero fisiológico) mediante amniocentesis es una opción para casos muy seleccionados, en los que a pesar de la clínica y de la realización de las pruebas bioquímicas, persiste la duda diagnóstica. En el caso de detectar la presencia de fluoresceína/índigo carmín en vagina a los 30-60 minutos, se confirmaría el diagnóstico de RPM[1]. Su valor predictivo es similar a la realización de las pruebas bioquímicas descritas.

Tabla 1. Eficacia de diferentes pruebas para el diagnóstico de la RPM[6]

Test	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
pH	90-97	16-70	63-75	80-93
Arborización	51-98	70-88	84-93	87-97
IGFBP-1	74-97	74-98	73-97	56-95
PAMG-1	98-99	88-100	98-100	91-99

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

RPM A TÉRMINO

Ante el diagnóstico de RPM a término, debemos evaluar el estado de portadora de EGB de la madre y las condiciones obstétricas para plantear la necesidad o no de antibióticos y planificar la finalización de la gestación.

Antibióticos profilácticos

Al margen de las recomendaciones propias para la prevención de la infección neonatal por EGB (ver protocolo correspondiente), disponemos de pocos datos sobre el efecto de la profilaxis antibiótica en mujeres con RPM a término. Un metaanálisis con únicamente dos estudios y 838 mujeres encontró que el uso de antibióticos comparados con placebo o con ningún tratamiento, redujo significativamente la morbilidad infecciosa materna (corioamnionitis y endometritis) (RR 0,43; IC 95% 0,23-0,82), pero sin reducir la morbilidad neonatal[7].

Aunque en la práctica clínica es habitual el uso de antibióticos, los datos actuales no son suficientes para poder establecer ninguna recomendación a favor o en contra del uso profiláctico de antibióticos en las RPM a término.

Maduración/inducción del parto

En las RPM a término, diferentes estudios han demostrado en general el beneficio de la maduración/inducción del parto frente a la conducta expectante (con una disminución de la corioamnionitis, fiebre puerperal y necesidad de antibiótico para el neonato, sin aumentar el número de cesáreas)[2, 8, 9]. Sin embargo, en el mayor de estos estudios, la maduración/inducción del parto tuvo lugar tras 4 días de conducta expectante. En este contexto y teniendo en cuenta que aproximadamente en el 70% de los casos de RPM a término el parto se desencadenará de forma espontánea en las primeras 24 horas tras la amniorrexis, cabe la posibilidad de tomar tanto una actitud activa (maduración/inducción del parto), como una actitud expectante durante las primeras 24 horas[10]. Si tras este período no se ha iniciado el parto, se recomendará la maduración/inducción del parto con prostaglandinas u oxitocina en función de las condiciones cervicales, ya que la RPM no contraindica el uso de prostaglandinas para la maduración cervical si el test de Bishop es desfavorable[8, 9].

En la base de datos Cochrane[8] disponemos de un metaanálisis en el que se incluyen 12 estudios de RPM a término (6814 mujeres) que comparan los resultados de un grupo programado para "manejo expectante" (en este grupo aunque el parto no iba a ser inducido, sin embargo la actuación más común fue finalmente la inducción en las primeras 24-96 horas tras el ingreso) y un grupo en el que se programó la maduración/inducción del parto con prostaglandinas u oxitocina en las primeras 24 horas. Los resultados señalan que no hay diferencias ni en la tasa de cesáreas (RR 0,94; IC 95% 0,82-1,08), ni en la tasa de parto instrumental (RR 0,98; IC 95% 0,84-1,16), ni en la tasa de infección neonatal (RR 0,83; IC 95% 0,69-1,12). Por el contrario el manejo activo se asoció con una reducción significativa de la corioamnionitis (RR 0,74; IC 95% CI 0,56-0,97), de la endometritis (RR 0,3; IC 95% 0,12-0,74), de la tasa de ingreso en la unidad neonatal (RR 0,72; IC 95% 0,57-0,92) y una mejor vivencia del parto por parte de las mujeres (RR 0,45; IC 95% 0,37-0,54).

La gran heterogeneidad de estos estudios es una gran limitación para poder establecer una conclusión sólida. Sin embargo, los resultados tanto maternos como fetales, parecen sugerir que la maduración/inducción del parto en las primeras 24 horas tras la rotura de la bolsa presenta mejores resultados que la conducta expectante durante más tiempo.

En relación al manejo ambulatorio del periodo de latencia en las RPM a término, un subanálisis del estudio TermPROM señaló que el manejo domiciliario de estas RPM a término conllevaba una mayor necesidad de antibióticos y una mayor tasa de infección neonatal[11].

RPM PRETÉRMINO

Valoración de la paciente

La exploración en los casos de RPM pretérmino debe minimizar el riesgo de infección. Dado que el tacto vaginal incrementa el riesgo de infección[12], acorta el tiempo de latencia[13] y añade poca información a la que puede ofrecer el espéculo, el tacto sólo debe realizarse si la paciente se halla en trabajo de parto o si se ha decidido finalizar la gestación (NE: IIb-B).

A través del espéculo puede obtenerse información en relación a las características cervicales, descartar la presencia de un prolapso de cordón o de partes fetales, obtener cultivos y estimar el grado de borramiento y dilatación cervical.

La utilización de la ecografía transvaginal para la exploración del cérvix en estas circunstancias no está adecuadamente estudiada, pero no parece incrementar el riesgo de infección respecto al tacto vaginal[14].

En general, si se excluye el diagnóstico de corioamnionitis clínica y no hay evidencia de desprendimiento de placenta o de compromiso fetal, se debe optar por una **conducta expectante en el manejo de las RPM pretérmino**.

Confirmar la edad gestacional mediante la ecografía del primer trimestre si se dispone. La correcta datación de la gestación es de crucial importancia porque todas las decisiones clínicas posteriores vendrán en gran medida determinadas por la edad gestacional.

El resto de pruebas van dirigidas a **excluir el riesgo de infección**: analítica, cultivos, registro cardiotocográfico y ecografía. En la actualidad no existe acuerdo sobre la utilidad clínica de la amniocentesis sistemática, ya que aunque puede servir para descartar la presencia de una infección intrauterina, se desconoce su eficacia para mejorar los resultados perinatales.

Descartar signos clínicos y analíticos de corioamnionitis: los criterios de corioamnionitis clínica vigentes son los descritos por Gibbs[15] que incluyen la presencia de fiebre materna (>37,8°C) y dos o más de los siguientes criterios: irritabilidad uterina, leucorrea maloliente, taquicardia materna (>100 latidos/minuto), taquicardia fetal (>160 latidos/minuto) o leucocitosis (>15.000 cel/mm^3). Con el objetivo de detectar los signos de infección es aconsejable el control diario de las constantes vitales maternas. Hay gran variabilidad en la literatura sobre la capacidad predictiva de parámetros analíticos como la leucocitosis o la proteína C reactiva para la predicción de la corioamnionitis. En general se considera que la sensibilidad y la tasa de falsos positivos de la leucocitosis para la detección de una corioamnionitis varía del 29-47% y del 5-18% respectivamente. La especificidad de la proteína C reactiva es del 38-55%. Es decir, son pruebas con una bajo valor predictivo y, por tanto, no son costo-eficaces (NE: IIa-B)[3].

Realizar cultivos genitales: debemos realizar cultivo vagino-rectal para la detección y profilaxis del EGB (ver protocolo sobre prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B)[16] (NE: IV-C). Otros cultivos endocervicales y vaginales se realizarán opcionalmente. Sin embargo, la repetición semanal de los mismos, no ha mostrado ser de utilidad (NE: III-C)[3].

Registro cardiotocográfico: permite identificar un posible compromiso funicular que pudiera pasar desapercibido, evaluar la presencia de contracciones uterinas asintomáticas y excluir la presencia de taquicardia fetal como signo de infección (NE: IIa-B)[3]. No hay consenso en cuanto a la frecuencia con la que debe realizarse el registro cardiotocográfico. Sin embargo, cabe recordar que en fetos prematuros, la presencia de un resultado no tranquilizador puede ser debido al grado de inmadurez y que, si no existen otras pruebas que lo acompañen, estos hallazgos deben ser reevaluados. Señalar también que una variabilidad disminuida puede deberse a la administración de corticoides.

Ecografía: la valoración del volumen de líquido amniótico tiene escaso valor predictivo positivo para el diagnóstico de un resultado adverso. A pesar de que un índice de

líquido amniótico <5 cm o una columna máxima de líquido amniótico <2 cm se han asociado a un intervalo hasta el parto más corto y a un mayor riesgo de morbilidad neonatal (dificultad respiratoria), el oligoamnios no se ha asociado a un mayor riesgo de infección materna o neonatal[17]. Respecto a la valoración ecográfica del cérvix, la evidencia de un cérvix corto, a pesar de ser factor de riesgo de parto en 7 días, es un hallazgo raro en la RPM pretérmino[18].

Por ello, ni la valoración del volumen de líquido amniótico, ni la valoración del cérvix son herramientas diagnósticas de primera elección en el manejo de la RPM. Aunque un perfil biofísico bajo (6 o menos) se ha correlacionado con mayor riesgo de infección, la prueba presenta una elevada tasa de falsos positivos y falsos negativos y no se dispone de estudios randomizados que comprueben su validez para la predicción de infección. El Doppler tampoco parece aportar información adicional y presenta una capacidad predictiva limitada (NE: IIa-B)[1, 3].

Amniocentesis diagnóstica. Existe una infección intraamniótica, definida como cultivo de líquido amniótico positivo, en el 30-60% de las mujeres con RPM pretérmino. En estos casos, la infección se considera la causa y no la consecuencia de la RPM. Por otra parte, el cultivo positivo y los factores inflamatorios acompañantes se relacionan con peor pronóstico perinatal: mayor tasa de prematuridad, sepsis neonatal, dificultad respiratoria, enfermedad crónica pulmonar, leucomalacia periventricular, hemorragia intraventricular y parálisis cerebral (NE: IIa-B)[19, 20, 21].

La amniocentesis tiene la capacidad de detectar la infección subclínica antes de la aparición de la corioamnionitis clínica y de la sepsis fetal, dando la oportunidad de intervenir con un tratamiento antibiótico apropiado, o de finalizar la gestación dependiendo de la edad gestacional y del germen, o de plantear con seguridad una conducta expectante si el cultivo de líquido amniótico es negativo (NE: IIa-B)[3]. Sin embargo, por el momento no disponemos de evidencia de que el tratamiento antibiótico "específico" en estas pacientes mejore el pronóstico y disminuya la morbimortalidad si se compara con el manejo estándar (tratamiento sistemático y profiláctico con antibióticos de amplio espectro).

Tabla 2. Eficacia de diferentes pruebas diagnósticas de infección intraamniótica[21]

Test	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
Tinción de Gram	24	99	91	68
Glucosa (<10 mg/dl)	57	74	57	74
IL-6 (7.9 ng/ml)	81	75	67	86
Leucocitos (≥ 30/mm^3)	57	78	62	75

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

Puesto que el cultivo de líquido amniótico requiere un mínimo de 48-72 horas hasta obtener el diagnóstico, disponemos de otras pruebas más rápidas, como la tinción de Gram y la determinación de glucosa en líquido amniótico que, aunque presentan una

baja sensibilidad, presentan una elevada especificidad (Tabla 2). Existen otros marcadores proteicos de inflamación que son predictores de infección, como la IL-6, la MMP-8, las calgranulinas y las neutrofil-defensinas, pero su determinación es costosa y no permite su aplicación directa en la práctica clínica[22, 23, 24]. Actualmente, su utilidad se centra en el terreno de la investigación.

No hay evidencia suficiente para recomendar el uso rutinario de la amniocentesis en el diagnóstico de la infección intrauterina (B).

Antibióticos profilácticos

El uso de antibióticos profilácticos en la RPM pretérmino se asocia a una reducción de la morbilidad materna y neonatal, con un mayor beneficio en edades gestacionales tempranas (<32 semanas)[25, 26, 27]. Estos hallazgos han sido confirmados en múltiples estudios que han sido evaluados conjuntamente en un metaanálisis que incluye 22 estudios randomizados y 6.800 mujeres por debajo de 37 semanas de gestación[28]. En él se demostró una disminución estadísticamente significativa de la corioamnionitis (RR 0,57; IC 95% 0,37-0,86), del nacimiento en las siguientes 48 horas tras la RPM (RR 0,71; IC 95% 0,58-0,87) y de la infección neonatal (RR 0,68; IC 95% 0,53-0,87). También se demostró una disminución de la enterocolitis necrotizante y de la hemorragia intraventricular (NE: Ia-A). Sin embargo, a pesar de los posibles beneficios a corto plazo, no se ha podido demostrar una reducción significativa de la mortalidad perinatal, aunque sí se observa una tendencia a la disminución en el grupo de tratamiento con antibióticos[28]**.** Además, un seguimiento hasta los 7 años de edad no demostró beneficio ni perjuicio en la morbimortalidad de estos niños[29] (NE: Ia-A).

En resumen, los estudios que disponemos prueban estos beneficios con cualquier penicilina o con eritromicina. En los casos con un cultivo positivo o desconocido para EGB, debe incluirse una penicilina (ver protocolo sobre prevención de la infección perinatal por estreptococo grupo B) (NE: IV-C). En gestaciones por debajo de las 34 semanas de gestación, la amoxicilina-clavulánico no es el antibiótico de primera elección ya que se ha descrito un incremento del riesgo de enterocolitis necrotizante (secundaria al componente clavulánico)[27] (NE: Ia-A).

Las pautas recomendadas varían de 7 a 10 días. Hay autores que recomiendan el inicio endovenoso durante 48 horas y continuar con una pauta oral, mientras que otros autores realizan una pauta oral completa. Existen estudios con pautas más cortas, pero con poca potencia para mostrar beneficio o perjuicio. Por otra parte, los antibióticos más estudiados son la ampicilina y la eritromicina, o la clindamicina como alternativa, pero probablemente otras combinaciones de amplio espectro de acuerdo con la experiencia y la flora microbiológica prevalente en cada centro pueden ser de igual utilidad.

En la actualidad no hay evidencias que permitan recomendar una pauta sobre otras y desconocemos cuál es el antibiótico de elección, así como la pauta que ofrece mejores resultados. Se recomienda emplear un régimen antibiótico de amplio espectro apropiado que cubra la flora más prevalente en cada centro, que pudiera explicar una

infección ascendente, y el ureaplasma como germen más frecuente en la infección intraamniótica. Idealmente, este tratamiento profiláctico debiera adecuarse a la pauta antibiótica profiláctica utilizada por los neonatólogos de cada centro (NE: IV-C).

Sin intentar ser muy exhaustivos, en la tabla 3 se presentan los antibióticos de uso más común en la RPM y la cobertura que ofrecen.

Tabla 3. Antibióticos de uso más común en la RPM y cobertura que ofrecen.

Antibiótico	Gérmenes que cubre
Ampicilina	Estreptococo grupo B, listeria, enterococo spp, gardnerella vaginalis y algunos anaerobios.
Gentamicina	Escherichia coli y otras enterobacterias.
Cefoxitina	Escherichia coli, enterobacterias y anaerobios.
Clindamicina	Cubre bastantes anaerobios y micoplasmas, pero no al ureaplasma spp. Según el centro, puede haber un 15% de EGB que son resistentes.
Eritromicina y otros macrólidos (azitromicina, claritromicina)	Cubren bien el ureaplasma spp, pero presentan un 20-25% de resistencia al estreptococo grupo B.

Algunas de las pautas antibióticas propuestas son:

- Ampicilina 2 g IV/6h + eritromicina 250 mg IV/6h durante 48 horas, seguido de 5 días con amoxicilina y eritromicina oral.
- Ampicilina 1 g IV/6h + gentamicina 80 mg/8h + azitromicina 1g oral/72 horas hasta una semana.
- Ampicilina 2 g IV/6h durante 48 horas, seguido de amoxicilina 500 mg/8h oral hasta una semana. Adicionalmente se puede dar una dosis de azitromicina (1g oral).
- Azitromicina en dosis única (1 g oral) + cefuroxima 750 mg/6h IV durante 48 horas, seguida de cefuroxima 500 mg/12h vía oral 5 días más.

En caso de alergia a la penicilina se pueden emplear pautas con clindamicina (900 mg IV/8h) y gentamicina (4,5 mg IV/Kg/24 h) durante 48 horas, seguido de clindamicina oral, 600 mg/8h durante 5 días.

Pautas durante más de 7 días no parecen aportar beneficio, por lo que su uso debe ser razonado[1].

Se recomienda el tratamiento antibiótico sistemático en el manejo expectante de la RPM pretérmino por sus beneficios a corto plazo. (A)

Profilaxis de la infección perinatal por estreptococo grupo B

En la paciente que ingresa con una RPM pretérmino, la profilaxis antibiótica frente al EGB debe iniciarse ya desde el momento del ingreso, salvo que el cultivo vagino-rectal para la detección del EGB se haya realizado en las últimas 5 semanas y sea negativo. Si el parto no progresa, se interrumpirá la profilaxis tras 48 horas de tratamiento. Si el resultado del cultivo de EGB realizado en admisión es negativo, debe interrumpirse la profilaxis antibiótica frente al EGB. En la mujer con cultivo EGB positivo, en que se interrumpió la profilaxis antibiótica porque el parto no progresaba, ésta se reanudará cuando comience de nuevo el parto (ver protocolo sobre prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B)[16].

Esta profilaxis específica del EGB no será precisa si la pauta de antibióticos profilácticos que se emplea en la atención a la RPM pretérmino (motivo del ingreso), presenta una cobertura adecuada frente al EGB.

En casos de rotura prematura de membranas pretérmino se recomienda iniciar la profilaxis antibiótica del EGB desde el ingreso. (B)

Se recomienda realizar un cultivo vagino-rectal para la detección del EGB en todas las gestantes que ingresan con una RPM pretérmino, salvo que se haya realizado en las cinco semanas previas. (B)

Se recomienda realizar la profilaxis antibiótica intraparto del EGB en las RPM pretérmino de pacientes portadoras o con resultado del cultivo desconocido. (A)

Corticoides

El uso de corticosteroides para la maduración pulmonar fetal está formalmente recomendado en las pacientes con RPM entre las 24^{+0} y 32^{+6} semanas. Entre las 33^{+0} y las 34^{+6} semanas, no existe consenso puesto que los estudios de los que disponemos no son concluyentes y apuntan a un menor beneficio fetal que en edades gestacionales más tempranas y un mayor riesgo de corioamnionitis.

Con todo, la mayoría de expertos recomiendan su administración particularmente si existe evidencia de inmadurez fetal comprobada hasta las 34^{+6} semanas. Por ello el RCOG recomienda el uso de corticoides en mujeres con RPM pretérmino entre las 24^{+0} y 34^{+6} semanas de gestación[3].

Un metaanálisis de 15 estudios randomizados que incluyen más de 1400 mujeres con RPM, ha demostrado que los corticoides antenatales disminuyen el riesgo de dificultad respiratoria (RR 0,56; IC 95% 0,46-0,70), hemorragia intraventricular (RR 0,47; IC 95% 0,31-0,70) y enterocolitis necrotizante (RR 0,21; IC 95% 0,05-0,82), sin aumentar la infección neonatal (RR 1,05; IC 95% 0,66-1,68), ni la morbilidad infecciosa materna (RR

0,86; IC 95% 0,61-1,20). También presentan una tendencia a disminuir la mortalidad neonatal (RR 0,68; IC 95% 0,43-1,07)[30, 31] (NE: Ia-A).

Se recomienda la administración de corticoides antenatales en mujeres con RPM pretérmino (A).

En la actualidad no hay datos suficientes para poder evaluar adecuadamente el efecto que puedan tener las dosis múltiples de corticoides en pacientes con rotura prematura de membranas pretérmino. Tan sólo disponemos de una pequeño estudio con 160 gestantes en el que se observa que las dosis múltiples producen una reducción aunque no significativa de la dificultad respiratoria (RR 0,87; IC 95% 0,60-1,24) y de la mortalidad fetal o neonatal (RR 0,49; IC 95% 0,13-1,88), aunque se asocian con un incremento significativo del riesgo de corioamnionitis (RR 1,56; IC 95% 1,05-2,31)[32].

Por ello se deben limitar las dosis múltiples de corticoides en las RPM pretérmino a aquellos casos en que aparezca dinámica uterina sugestiva de producir un parto en los próximos 7 días o en aquellos casos en que exista una inmadurez fetal comprobada.

Tocolisis

La tocolisis profiláctica sistemática no está justificada en gestantes sin dinámica uterina[3] (NE: Ib-A). Tampoco está indicada la tocolisis terapéutica en pacientes sintomáticas puesto que existen diversos estudios en los que no se ha evidenciado una mejoría en los resultados neonatales[1, 3]. Sin embargo hay que señalar que estos estudios no contemplaban el empleo sistemático y conjunto de antibióticos (durante el periodo de latencia) y de corticoides que hubieran podido reducir las complicaciones infecciosas y mejorar el pronóstico neonatal[33]. Por todo ello, la recomendación es que dado que no hay una evidencia clara que mejore los resultados neonatales, no se usen de forma sistemática los tocolíticos en mujeres con RPM pretérmino[3]. Además en el caso de la indometacina puede enmascarar los signos de infección intraamniótica.

A la luz de los conocimientos actuales, sólo podemos considerar la tocolisis profiláctica o terapéutica en aquellos casos en que exista un claro beneficio, siendo las dos situaciones clínicas más habituales, el traslado de la gestante a un centro con capacidad neonatal adecuada, o su utilización durante 48 horas ante el riesgo de un parto inminente y en ausencia de signos de infección, para permitir la acción de los corticoides[34].

Una vez que la pauta de maduración pulmonar con corticoides ha finalizado, no hay evidencia del beneficio de la tocolisis en gestantes que presentan dinámica uterina en periodos muy precoces del embarazo (≤ 28 semanas). A pesar de esta falta de evidencia, dado el beneficio significativo que para el feto tiene la prolongación del embarazo en este periodo gestacional, se podría intentar una tocolisis para frenar el parto. Es decir, en estos casos, si la mujer con RPM empieza con dinámica uterina se le puede tratar como una APP (NE: IV-C).

La administración de tocolíticos profilácticos durante más de 48 horas en pacientes con RPM pretérmino no está recomendada dado que no mejora significativamente los resultados perinatales. (A)

Sulfato de magnesio para la neuroprotección fetal

Los recién nacidos pretérmino tienen un riesgo aumentado de sufrir daño neurológico como parálisis cerebral o discapacidades físicas y sensoriales. Son varios los metaanálisis y revisiones sistemáticas que han demostrado que el sulfato de magnesio administrado antes del parto puede reducir el daño cerebral en los grandes pretérminos que sobreviven[35, 36, 37]. El número necesario de casos a tratar para evitar una parálisis cerebral es de 63 (IC 95%: 43-155)[35] (NE: Ia-A).

Para reducir el riesgo de parálisis cerebral, ante la sospecha de parto pretérmino inminente, se recomienda administrar sulfato de magnesio hasta el parto o durante 12-24 horas (lo que antes ocurra). (A)

Se considera parto pretérmino inminente aquél que tiene una alta probabilidad que ocurra debido a que está en fase activa (≥4 cm de dilatación), con o sin rotura prematura de membranas o los partos pretérmino programados por indicación fetal o materna.

Para una información más completa se aconseja la revisión del protocolo sobre la neuroprotección fetal con sulfato de magnesio[38].

Indicación de finalización

En la RPM pretérmino, por el riesgo potencial de corioamnionitis se recomienda finalizar la gestación a lo largo de la semana 34, ya que la morbilidad neonatal derivada de la prematuridad en esta edad gestacional es baja. Sólo se demorará la maduración/inducción del parto durante 48 horas en aquellas pacientes que vayan a recibir un ciclo de corticoides[39, 40].

Sin embargo, la decisión de la finalización de la gestación puede adelantarse a la 32ª-33ª semana si se confirma la existencia de madurez pulmonar mediante el análisis del líquido amniótico obtenido de la vagina o mediante amniocentesis[41]. En ausencia de esta información complementaria, en casos de RPM entre 24-34 semanas, se recomienda un manejo expectante con tratamiento antibiótico profiláctico y administración de corticoides para minimizar el riesgo de infección y la morbilidad derivada de la prematuridad.

A pesar de todo, una reciente revisión Cochrane destaca la falta de datos para concluir de forma categórica cuál es la mejor actuación ante una RPM antes de las 37 semanas de gestación dado que hasta la fecha todos los ensayos clínicos presentan defectos metodológicos y escaso poder estadístico para detectar medidas significativas de morbilidad infantil y materna[42].

En casos de RPM se recomienda finalizar la gestación a lo largo de la semana 34, puesto que el riesgo de corioamnionitis parece superar el riesgo de síndrome de distrés respiratorio (B).

Manejo clínico

No existe literatura que permita recomendar de manera formal, la frecuencia de los controles a seguir en el caso de la RPM pretérmino. En general, se recomienda reposo relativo (permitiendo la higiene habitual y un paseo diario en el centro), abstinencia de relaciones sexuales y controles analíticos, ecográficos y de registro cardiotocográfico, sin que se puedan aportar evidencias sobre su frecuencia.

Cabe resaltar lo inespecífico del aumento de la leucocitosis tras la administración de corticoides y el bajo valor predictivo del oligoamnios (índice de líquido amniótico <5 o máxima columna vertical <2 cm) para el diagnóstico de infección materna o neonatal, aunque el oligoamnios se ha relacionado con un menor periodo de latencia entre la RPM y el parto[43].

La valoración de la longitud cervical puede aportar información sobre la inminencia del parto, puesto que un cérvix muy corto (<10 mm) hace prever un parto en menos de 7 días, aunque los estudios que disponemos en relación a este aspecto son escasos[18].

En términos generales, ninguno de estos datos por sí solos deben fundamentar una decisión de maduración/inducción del parto, sino que la valoración clínica del caso en su conjunto es fundamental.

Respecto al control ambulatorio existen muy pocos datos, aunque puede considerarse en casos muy seleccionados. El ACOG señala que el control ambulatorio en casos de RPM antes de la viabilidad fetal es una alternativa en el manejo de estos casos[1]. Con feto viable, sólo existe un estudio randomizado que compare el manejo hospitalario frente al control ambulatorio. Aunque no hubo diferencias en el número de corioamnionitis, síndrome de dificultad respiratoria o sepsis neonatal, sólo un 18% de las pacientes inicialmente elegibles fueron incluidas en el estudio y siempre tras 48 horas de vigilancia hospitalaria[44]. Aunque los datos son escasos, tras un periodo de observación hospitalaria y siempre que se haya conseguido una buena estabilización clínica y analítica, el control ambulatorio puede ser una opción en casos seleccionados, y valorados siempre de forma individualizada. Por ello, deben tenerse en cuenta aspectos como la facilidad de acceso al hospital, su capacidad para realizar el reposo y el control de la temperatura un mínimo de dos veces al día. Con todo, una reciente revisión Cochrane señala la ausencia de datos para poder recomendar una actitud u otra (NE: III-C)[3, 45, 46].

SITUACIONES ESPECIALES

CORIOAMNIONITIS CLÍNICA

En caso de que se cumplan los criterios de corioamnionitis clínica, que incluyen la presencia de fiebre materna (>37.8°C) y dos o más de los siguientes criterios: irritabilidad uterina, leucorrea maloliente, taquicardia materna (>100 latidos/minuto), taquicardia fetal (>160 latidos/minuto) o leucocitosis (>15000 cel/mm^3), estará indicada la finalización de la gestación (vía vaginal o abdominal según los casos) bajo cobertura antibiótica de amplio espectro y tratamiento antitérmico.

Un lapso de tiempo hasta el parto de menos de 12 horas con cobertura antibiótica, no se correlaciona con peores resultados neonatales o maternos[47]. Por lo tanto, en estas condiciones, la vía vaginal puede ser una opción válida.

El uso de corticoides en pacientes con sospecha clínica de corioamnionitis no aumenta la morbilidad infecciosa fetal ni materna. Tampoco parece aumentar el riesgo de enterocolitis necrotizante, síndrome de dificultad respiratoria o muerte neonatal y, en cambio, parece mejorar el pronóstico neurológico. Si el parto no va a ser inminente, deben administrarse. Sin embargo, la administración de corticoides no debe demorar la indicación de finalización de la gestación[48].

La finalización de la gestación debe realizarse bajo cobertura antibiótica de amplio espectro. Existen diferentes pautas antibióticas, todas ellas igualmente eficaces. Un ejemplo podría ser, ampicilina 2 g/6h IV + gentamicina 80 mg/8h IV. En caso de cesárea, debe añadirse clindamicina 900 mg/8h IV. Se recomienda mantener los antibióticos hasta que la paciente lleve 48 horas afebril. Pasado este tiempo, pueden suspenderse[49].

ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS POST-AMNIOCENTESIS

Cuando la rotura de membranas se produce tras una amniocentesis, en general, el resultado perinatal es mejor que tras una rotura espontánea. Probablemente se debe a que en la rotura iatrógena, el orificio es puntiforme y se localiza a un nivel superior. Por el contrario, en la rotura espontánea se pueden observar unas membranas deslustradas y una solución de continuidad irregular[50] que además suele afectar al polo inferior y por tanto más fácilmente expuesto a la infección.

En un 1% de los procedimientos, se produce una pérdida leve o moderada e intermitente de líquido amniótico. La supervivencia perinatal en estos casos es del 91% y en muchos casos se resuelve espontáneamente con una disminución de la pérdida de líquido y una restitución de la cantidad del líquido amniótico[51, 52].

En cuanto al manejo, aunque no existe una clara evidencia disponible, se recomienda cobertura antibiótica con una pauta similar a la utilizada en la RPM convencional, reposo relativo y controles periódicos en la consulta.

ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS EN PORTADORAS DE CERCLAJE

La RPM pretérmino ocurre en el 38% de las gestantes con cerclaje. Y en la actualidad existe controversia acerca de cuál es el proceder más adecuado en esta situación.

En una revisión sistemática con 6 estudios que engloban en total 337 gestantes, Giraldo-Isaza[53] encuentra que mantener el cerclaje durante más de 24 horas tras la RPM, prolonga significativamente la gestación más de 48 horas (OR 16,13; IC 95% 3,64-71,33), pero también incrementa significativamente la corioamnionitis (OR 2,90; IC 95% 1,65-5,00) y la mortalidad neonatal por sepsis (OR 13,19; IC 95% 1,60-108,25), por lo que recomienda que el cerclaje se retire inmediatamente tras la RPM. En el grupo de gestaciones entre 24^{+0} y 31^{+6} podría demorarse la retirada del cerclaje 48 horas mientras se administra un ciclo de corticoides.

Otros autores, por el contrario, proponen mantener el cerclaje si la paciente está estable, dado que de esta forma se prolonga significativamente la gestación[54, 55].

En la actualidad está en marcha un estudio multicéntrico randomizado que intenta dar respuesta a este aspecto: mantener o retirar el cerclaje en casos de RPM pretérmino. Se espera que esté finalizado en 2012 con un total de 142 gestantes[56].

ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS ANTES DE LA VIABILIDAD FETAL

La RPM en edades gestacionales antes de la viabilidad fetal es una complicación infrecuente (1-7/1000 gestaciones) pero con una morbimortalidad materna y fetal elevada. Por ello se debe informar a las pacientes de los riesgos derivados de esta situación, tanto desde el punto de vista materno (corioamnionitis, endometritis, desprendimiento prematuro de placenta, sepsis, aborto tardío), como fetal (éxitus espontáneo, prematuridad extrema, hipoplasia pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria, sepsis neonatal, hemorragia intraventricular grado III-IV, deformidades esqueléticas, etc,…) con una supervivencia del 30-60% en función de la edad gestacional de la RPM. Estos datos de supervivencia han sido reportados tanto en la literatura internacional como en nuestro propio ámbito[57, 58, 59, 60].

La morbilidad viene condicionada principalmente por la prematuridad, no existiendo parámetros predictivos del lapso de tiempo hasta el parto, aunque, cuanto más precoz sea la RPM, mayor será el periodo de latencia[61].

La mortalidad está condicionada por el nacimiento de un feto antes de la viabilidad, por las complicaciones de la prematuridad extrema o por la hipoplasia pulmonar. A pesar de que la hipoplasia pulmonar es una de las condiciones más graves y que confiere un peor pronóstico al recién nacido, es relativamente infrecuente y se sitúa en el 11,8%, aunque presenta una mortalidad muy elevada, en torno al 70-100%[43]. Uno de los principales indicadores de riesgo de hipoplasia pulmonar es el oligoamnios severo (columna máxima de líquido amniótico <1 cm). Por el contrario, la presencia de una columna máxima de líquido amniótico >2 cm es un factor pronóstico favorable para la ausencia de hipoplasia pulmonar (sensibilidad: 52-100%, especificidad: 41-

82%)[43, 62]. Otros factores de riesgo asociados a la hipoplasia pulmonar son la edad gestacional en el debut (<26 semanas) y el intervalo de tiempo hasta el parto. Exploraciones complementarias como la resonancia magnética, la ecografía 3D o el Doppler de las arterias pulmonares fetales no parecen mostrar, por el momento, una capacidad predictiva relevante en el manejo de estas pacientes.

En función de la causa y el pronóstico de la gestación, se tomará una decisión consensuada con la paciente. Dado el mal pronóstico fetal y las potenciales complicaciones maternas, estaría justificada la interrupción de la gestación si los padres no asumen los riesgos derivados de esta situación. Por otra parte, la conducta expectante será una opción siempre que no existan contraindicaciones maternas, haya una estabilidad clínica y analítica y sea una decisión consensuada con los padres.

Como antes se ha señalado, aunque los datos son escasos, tras un periodo de observación hospitalario y siempre que se haya conseguido una buena estabilización clínica y analítica, en casos de RPM precoces puede plantearse el control ambulatorio semanal hasta que se alcance la viabilidad fetal. Desde este momento, la vigilancia debe de ser individualizada teniendo en cuenta tanto la decisión de la propia paciente, la facilidad de acceso al hospital en caso necesario, así como su capacidad para realizar el reposo y el control de la temperatura dos veces al día en su domicilio (NE: III-C)[3, 45].

AMNIOINFUSIÓN EN EL MANEJO DE LA ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS

Puesto que la reducción del líquido amniótico en la rotura prematura de membranas incrementa el riesgo de compresión funicular y de hipoplasia pulmonar, la amnioinfusión o reposición de líquido por vía transcervical o transabdominal por amniocentesis, se ha propuesto como una intervención terapéutica que puede potencialmente mejorar el pronóstico.

Diferentes estudios no han podido demostrar que la amnioinfusión en casos de RPM muy precoz conlleve una reducción en la incidencia de hipoplasia pulmonar[63] (NE: IIa-B) ni en la mortalidad posnatal causada por dicha hipoplasia pulmonar[64] (NE: Ib-B).

Una revisión Cochrane del año 2011[65], que revisa 5 ensayos clínicos que incluyen un total de 241 pacientes, concluye que, aunque hay indicios de que la amnioinfusión puede aportar algún beneficio, actualmente la evidencia disponible es insuficiente (por el escaso número de ensayos y de pacientes incluidas) para recomendar su uso rutinario en la práctica clínica (NE: Ib-A).

No hay evidencia suficiente para recomendar la amnioinfusión en casos de RPM muy precoz como método para prevenir la hipoplasia pulmonar. (B)

AMNIOINFUSIÓN INTRAPARTO

La amnioinfusión profiláctica intraparto se ha descrito como un método para disminuir el riesgo de compresión funicular. Aunque existen estudios que señalan sus beneficios en esta situación [66], los trabajos que comparan la amnioinfusión profiláctica con la

amnioinfusión terapéutica (es decir aquella que se realiza cuando se presentan deceleraciones variables de la FCF), no han conseguido mostrar una superioridad en los resultados y una reciente revisión Cochrane[65] señala que no hay suficiente evidencia para recomendar su utilización de forma profiláctica (NE: Ib-A).

Sin embargo, en casos de RPM, al igual que otras situaciones clínicas intraparto, la amnioinfusión se puede recomendar de forma terapéutica si aparecen alteraciones de la FCF, generalmente deceleraciones variables derivadas de compresiones funiculares (muy frecuentes en la RPM y más cuando acontece pretérmino).

No se recomienda la amnioinfusión intraparto profiláctica en casos de RPM con el fin de disminuir el riesgo de compresión funicular. (A)

BIBLIOGRAFÍA

[1] ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Obstet Gynecol. 2007 Apr;109(4):1007-19.

[2] Hannah ME, Ohlsson A, Farine D, Hewson SA, Hodnett ED, Myhr TL, Wang EE, Weston JA, Willan AR. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term. TERMPROM Study Group. N Engl J Med. 1996 Apr 18;334(16):1005-10.

[3] RCOG Green-top Guideline No.44. Preterm Prelabour Rupture of Membranes. 2010.

[4] Romero R, Quintero R, Oyarzun E, Wu YK, Sabo V, Mazor M, Hobbins JC. Intraamniotic infection and the onset of labor in preterm premature rupture of the membranes. Am J Obstet Gynecol. 1988 Sep;159(3):661-6.

[5] Cobo T, Palacio M, Martínez-Terrón M, Navarro-Sastre A, Bosch J, Filella X, Gratacós E. Clinical and inflammatory markers in amniotic fluid as predictors of adverse outcomes in preterm premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol. 2011 Aug;205(2):126.e1-8.

[6] Di Renzo GC, Roura LC, Facchinetti F, Antsaklis A, Breborowicz G, Gratacos E, Husslein P, Lamont R, Mikhailov A, Montenegro N, Radunovic N, Robson M, Robson SC, Sen C, Shennan A, Stamatian F, Ville Y. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth. J Matern Fetal Neonatal Med. 2011 May;24(5):659-67.

[7] Flenady V, King J. Antibiotics for prelabour rupture of membranes at or near term. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(3):CD001807.

[8] Dare MR, Middleton P, Crowther CA, Flenady VJ, Varatharaju B. Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more). Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jan 25;(1):CD005302.

[9] ACOG Committee on Practice Bulletins -- Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor. Obstet Gynecol. 2009 Aug;114(2 Pt 1):386-97.

[10] National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical Guideline. Induction of labour. 2008.

[11] Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Term PROM. College Statement C-Obs 36. Melbourne: RANZCOG, 2010. Accesible en: http://bit.ly/JYAYpp.

[12] Alexander JM, Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenberg RL, Das AF, Meis PJ, Moawad AH, Iams JD, Vandorsten JP, Paul RH, Dombrowski MP, Roberts JM, McNellis D. The impact of digital cervical examination on expectantly managed preterm rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol. 2000 Oct;183(4):1003-7.

[13] Lewis DF, Major CA, Towers CV, Asrat T, Harding JA, Garite TJ. Effects of digital vaginal examinations on latency period in preterm premature rupture of membranes. Obstet Gynecol. 1992 Oct;80(4):630-4.

[14] Carlan SJ, Richmond LB, O'Brien WF. Randomized trial of endovaginal ultrasound in preterm premature rupture of membranes. Obstet Gynecol 1997;89(3):458-61.

[15] Gibbs RS, Blanco JD, St Clair PJ, Castaneda YS. Quantitative bacteriology of amniotic fluid from women with clinical intraamniotic infection at term. J Infect Dis. 1982 Jan;145(1):1-8.

[16] Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones españolas revisadas 2012. Protocolos SEGO. 2012. Accesible en www.prosego.es.

[17] Mercer BM, Rabello YA, Thurnau GR, Miodovnik M, Goldenberg RL, Das AF, Meis PJ, Moawad AH, Iams JD, Van Dorsten JP, Dombrowski MP, Roberts JM, McNellis D; NICHD-MFMU Network. The NICHD-MFMU antibiotic treatment of preterm PROM study: impact of initial amniotic fluid volume on pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol. 2006 Feb;194(2):438-45.

[18] Tsoi E, Fuchs I, Henrich W, Dudenhausen JW, Nicolaides KH. Sonographic measurement of cervical length in preterm prelabor amniorrhexis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004 Oct;24(5):550-3.

[19] Yoon BH, Jun JK, Romero R, Park KH, Gomez R, Choi JH, Kim IO. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor-alpha), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. Am J Obstet Gynecol. 1997 Jul;177(1):19-26.

[20] Yoon BH, Romero R, Jun JK, Park KH, Park JD, Ghezzi F, Kim BI. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. Am J Obstet Gynecol. 1997 Oct;177(4):825-30.

[21] Yoon BH, Park CW, Chaiworapongsa T. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy. BJOG. 2003 Apr;110 Suppl 20:124-7.

[22] Romero R, Yoon BH, Mazor M, Gomez R, Gonzalez R, Diamond MP, Baumann P, Araneda H, Kenney JS, Cotton DB, et al. A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6, and gram stain in the detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol. 1993 Oct;169(4):839-51.

[23] Kim KW, Romero R, Park HS, Park CW, Shim SS, Jun JK, Yoon BH. A rapid matrix metalloproteinase-8 bedside test for the detection of intraamniotic inflammation in women with preterm premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol. 2007 Sep;197(3):292.e1-5.

[24] Buhimschi IA, Christner R, Buhimschi CS. Proteomic biomarker analysis of amniotic fluid for identification of intra-amniotic inflammation. BJOG 2005;112:173-81.
[25] Mercer BM, Arheart KL. Antimicrobial therapy in expectant management of preterm premature rupture of the membranes. Lancet. 1995 Nov 11;346(8985):1271-9. Review. Erratum in: Lancet 1996 Feb 10;347(8998):410.
[26] Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenberg RL, Das AF, Ramsey RD, Rabello YA, Meis PJ, Moawad AH, Iams JD, Van Dorsten JP, Paul RH, Bottoms SF, Merenstein G, Thom EA, Roberts JM, McNellis D. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. JAMA. 1997 Sep 24;278(12):989-95.
[27] Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W; ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. Lancet. 2001 Mar 31;357(9261):979-88. Erratum in: Lancet 2001 Jul 14;358(9276):156.
[28] Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm premature rupture of membranes. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(4):CD001058. Review. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2003;(2):CD001058.
[29] Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, Taylor DJ. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. Lancet. 2008 Oct 11;372(9646):1310-8.
[30] Harding JE, Pang J, Knight DB, Liggins GC. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes? Am J Obstet Gynecol. 2001 Jan;184(2):131-9.
[31] Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19;3:CD004454.
[32] Lee MJ, Davies J, Guinn D, Sullivan L, Atkinson MW, McGregor S, Parilla BV, Hanlon-Lundberg K, Simpson L, Stone J, Wing D, Ogasawara K, Muraskas J. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids in preterm premature rupture of membranes. Obstet Gynecol. 2004 Feb;103(2):274-81.
[33] Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Grimes-Dennis J, Baxter JK, Berghella V. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Oct 5;(10):CD007062.
[34] Mercer BM. Is there a role for tocolytic therapy during conservative management of preterm premature rupture of the membranes? Clin Obstet Gynecol. 2007 Jun;50(2):487-96.
[35] Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21;(1):CD004661.
[36] Costantine MM, Weiner SJ; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. Obstet Gynecol. 2009 Aug;114(2 Pt 1):354-64.

[37] Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2009 Jun;200(6):595-609.

[38] Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Protocolo sobre Sulfato de magnesio para la neuroprotección fetal. Diciembre 2011. Accesible en: http://bit.ly/Kq2YII.

[39] Naef RW 3rd, Allbert JR, Ross EL, Weber BM, Martin RW, Morrison JC. Premature rupture of membranes at 34 to 37 weeks' gestation: aggressive versus conservative management. Am J Obstet Gynecol. 1998 Jan;178(1 Pt 1):126-30.

[40] Neerhof MG, Cravello C, Haney EI, Silver RK. Timing of labor induction after premature rupture of membranes between 32 and 36 weeks' gestation. Am J Obstet Gynecol. 1999 Feb;180(2 Pt 1):349-52.

[41] Mercer BM, Crocker LG, Boe NM, Sibai BM. Induction versus expectant management in premature rupture of the membranes with mature amniotic fluid at 32 to 36 weeks: a randomized trial. Am J Obstet Gynecol. 1993 Oct;169(4):775-82.

[42] Buchanan SL, Crowther CA, Levett KM, Middleton P, Morris J. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Mar 17;(3):CD004735.

[43] Mercer BM, Rabello YA, Thurnau GR, Miodovnik M, Goldenberg RL, Das AF, Meis PJ, Moawad AH, Iams JD, Van Dorsten JP, Dombrowski MP, Roberts JM, McNellis D; NICHD-MFMU Network. The NICHD-MFMU antibiotic treatment of preterm PROM study: impact of initial amniotic fluid volume on pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol. 2006 Feb;194(2):438-45.

[44] Carlan SJ, O'Brien WF, Parsons MT, Lense JJ. Preterm premature rupture of membranes: a randomized study of home versus hospital management. Obstet Gynecol. 1993 Jan;81(1):61-4.

[45] Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. Rev Obstet Gynecol. 2008 Winter;1(1):11-22.

[46] Abou El Senoun G, Dowswell T, Mousa HA. Planned home versus hospital care for preterm prelabour rupture of the membranes (PPROM) prior to 37 weeks' gestation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 4. Art. No.: CD008053.

[47] Rouse DJ, Landon M, Leveno KJ, Leindecker S, Varner MW, Caritis SN, O'Sullivan MJ, Wapner RJ, Meis PJ, Miodovnik M, Sorokin Y, Moawad AH, Mabie W, Conway D, Gabbe SG, Spong CY; National Institute of Child Health And Human Development, Maternal-Fetal Medicine Units Network. The Maternal-Fetal Medicine Units cesarean registry: chorioamnionitis at term and its duration-relationship to outcomes. Am J Obstet Gynecol. 2004 Jul;191(1):211-6.

[48] Been JV, Degraeuwe PL, Kramer BW, Zimmermann LJ. Antenatal steroids and neonatal outcome after chorioamnionitis: a meta-analysis. BJOG. 2011 Jan;118(2):113-22.

[49] Kankuri E, Kurki T, Carlson P, Hiilesmaa V. Incidence, treatment and outcome of peripartum sepsis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2003 Aug;82(8):730-5.

[50] Quintero RA, Morales WJ, Kalter CS, Allen M, Mendoza G, Angel JL, Romero R. Transabdominal intra-amniotic endoscopic assessment of previable premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol. 1998 Jul;179(1):71-6.
[51] Borgida AF, Mills AA, Feldman DM, Rodis JF, Egan JF. Outcome of pregnancies complicated by ruptured membranes after genetic amniocentesis. Am J Obstet Gynecol. 2000 Oct;183(4):937-9.
[52] Gold RB, Goyert GL, Schwartz DB, Evans MI, Seabolt LA. Conservative management of second-trimester post-amniocentesis fluid leakage. Obstet Gynecol. 1989 Nov;74(5):745-7.
[53] Giraldo-Isaza MA, Berghella V. Cervical cerclage and preterm PROM. Clin Obstet Gynecol. 2011 Jun;54(2):313-20.
[54] Jenkins TM, Berghella V, Shlossman PA, McIntyre CJ, Maas BD, Pollock MA, Wapner RJ. Timing of cerclage removal after preterm premature rupture of membranes: maternal and neonatal outcomes. Am J Obstet Gynecol. 2000 Oct;183(4):847-52.
[55] McElrath TF, Norwitz ER, Lieberman ES, Heffner LJ. Perinatal outcome after preterm premature rupture of membranes with in situ cervical cerclage. Am J Obstet Gynecol. 2002 Nov;187(5):1147-52.
[56] Clinical-trials.gov. Obstetrix Medical Group. Removal versus retention of cerclage in preterm premature rupture of membranes (PPROM). www.clinical.trials.gov.
[57] Winn HN, Chen M, Amon E, Leet TL, Shumway JB, Mostello D. Neonatal pulmonary hypoplasia and perinatal mortality in patients with midtrimester rupture of amniotic membranes--a critical analysis. Am J Obstet Gynecol. 2000 Jun;182(6):1638-44.
[58] Dewan H, Morris JM. A systematic review of pregnancy outcome following preterm premature rupture of membranes at a previable gestational age. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2001 Nov;41(4):389-94.
[59] Xiao ZH, André P, Lacaze-Masmonteil T, Audibert F, Zupan V, Dehan M. Outcome of premature infants delivered after prolonged premature rupture of membranes before 25 weeks of gestation. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2000 May;90(1):67-71.
[60] Palacio M, Cobo T, Figueras F, Gómez O, Coll O, Cararach V, Gratacós E. Previable rupture of membranes: effect of amniotic fluid on pregnancy outcome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008 Jun;138(2):158-63.
[61] Cobo T, Palacio M, Hernández S, Figueras F, Sánchez M, Martínez JM, Borrell A, Coll O, Cararach V. Rotura prematura de membranas en edad gestacional previable. Prog Obstet Gynecol. 2005;48:529-538.
[62] Waters TP, Mercer BM. The management of preterm premature rupture of the membranes near the limit of fetal viability. Am J Obstet Gynecol. 2009 Sep;201(3):230-40.
[63] Ogunyemi D, Thompson W. A case controlled study of serial transabdominal amnioinfusions in the management of second trimester oligohydramnios due to premature rupture of membranes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2002 May 10;102(2):167-72.
[64] Tranquilli AL, Giannubilo SR, Bezzeccheri V, Scagnoli C. Transabdominal amnioinfusion in preterm premature rupture of membranes: a randomised controlled trial. BJOG. 2005 Jun;112(6):759-63.
[65] Hofmeyr GJ, Essilfie-Appiah G, Lawrie TA. Amnioinfusion for preterm premature rupture of membranes. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Dec 7;12:CD000942.

[66] Nageotte MP, Freeman RK, Garite TJ, Dorchester W. Prophylactic intrapartum amnioinfusion in patients with preterm premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol. 1985 Nov 1;153(5):557-62.

Clasificación de las recomendaciones en función del nivel de evidencia disponible	
Ia	La evidencia científica procede a partir de meta-análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados
Ib	La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado
IIa	La evidencia científica procede de al menos un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin aleatorizar
IIb	La evidencia científica procede de al menos un estudio casi experimental, bien diseñado
III	La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles
IV	La evidencia científica procede de documentos u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio

Grados de recomendación	
A	Existe buena evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación. (Recoge los niveles de evidencia científica Ia y Ib)
B	Existe moderada evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación (Recoge los niveles de evidencia científica IIa, IIb y III)
C	La recomendación se basa en la opinión de expertos o en un panel de consenso. (Recoge el nivel de evidencia IV)

Los Protocolos Asistenciales de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia pretenden contribuir al buen quehacer profesional de todos los ginecólogos, especialmente los más alejados de los grandes hospitales y clínicas universitarias. Presentan métodos y técnicas de atención clínica aceptadas y utilizadas por especialistas en cada tema. Estos protocolos no deben interpretarse de forma rígida ni excluyente, sino que deben servir de guía para la atención individualizada a las pacientes. No agotan todas las posibilidades ni pretenden sustituir a los protocolos ya existentes en departamentos y servicios hospitalarios.