



Tratamiento de la ruptura prematura de membranas pretérmino (24-33.6 semanas): evidencia científica reciente

Management of premature preterm rupture of membranes (24-33.6 weeks): Recent scientific evidence.

Mario Roberto Rodríguez-Bosch,¹ Osvaldo Miranda-Araujo,² Ana Eugenia Reséndiz-Rossetti³

Resumen

OBJETIVO: Ofrecer al clínico la evidencia científica más reciente en lo relativo a algunos aspectos de la atención de pacientes con ruptura prematura pretérmino de membranas que han generado debate, controversia y, en algunos momentos, opiniones divergentes que condicionan la toma de decisiones basadas en criterios con un débil rigor científico que se reflejan en morbilidad perinatal significativa.

MÉTODO: Búsqueda en PubMed, The Cochrane Library, OVID, Science Direct, Practice Guidelines International Networks de artículos publicados en inglés entre los años 2014 a 2016 con las siguientes palabras clave (Mesh): *Preterm premature rupture of membranes; diagnostic tests in premature rupture of preterm membranes; pulmonary maturity scheme; antibiotic therapy in premature rupture of preterm membranes; pulmonary maturity tests; fetal inflammatory response syndrome; fetal well-being tests; chorioamnionitis*. Criterios de inclusión: revisiones sistemáticas, metanálisis y ensayos clínicos controlados con metodología de medicina basada en evidencias, con consistencia y claridad en las recomendaciones seleccionadas.

RESULTADOS: Se seleccionaron 70 artículos, entre estos 5 guías internacionales de práctica clínica y 45 artículos. Al final se excluyeron 20 artículos porque el diseño era de casos y controles, ensayos clínicos no controlados y sus recomendaciones no eran concluyentes porque su nivel de evidencia era bajo.

CONCLUSIONES: El uso racional de los diversos instrumentos de diagnóstico permite ser más eficaces y eficientes en la utilización de los recursos, y la identificación de fetos que podrían beneficiarse de una conducta expectante *versus* resolutive y, viceversa. La comprensión y aplicación de lo aquí expuesto puede contribuir a disminuir la incidencia de desenlaces neonatales adversos asociados con procesos infecciosos directamente relacionados con la morbilidad y secuelas neurológicas a corto y mediano plazo. Se planteó el tratamiento de la ruptura prematura pretérmino de membranas en algoritmos aplicables en la práctica clínica.

PALABRAS CLAVE: Ruptura prematura de membranas pretérmino; pruebas diagnósticas; corticosteroides; tratamiento con antibiótico; membranas fetales; corioamnionitis.

Abstract

OBJECTIVE: To provide the clinician the most recent scientific evidence regarding some aspects of the management of patients with preterm premature rupture of membranes. Those aspects have generated debate, controversy and sometimes divergent opinions leading to medical decisions based on weak criteria and as consequence significant perinatal morbidity.

METHOD: We searched databases in PubMed, The Cochrane Library, OVID, Science Direct, Practice Guidelines International Networks from 2014 to 2016 with the following keywords: *preterm premature rupture of membranes, diagnostic tests for preterm premature rupture of membranes, antenatal corticosteroids, antibiotic therapy in preterm premature rupture of membranes, fetal pulmonary maturity tests, fetal inflammatory response syndrome, fetal well-being tests, chorioamnionitis*.

RESULTS: We extracted 70 studies, information was collected with emphasis on several controversial themes. Inclusion criteria were systematic reviews, meta-analysis and

¹ Jefe del departamento de Obstetricia.

² Ginecoobstetra adjunto al Departamento de Obstetricia.

³ Residente de segundo año de la especialidad de Ginecología y Obstetricia. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México.

Recibido: febrero 2016

Aceptado: agosto 2016

Correspondencia

Osvaldo Miranda Araujo
osvimi@yahoo.com

Este artículo debe citarse como

Rodríguez-Bosch MR, Miranda-Araujo O, Reséndiz-Rossetti AE. Tratamiento de la ruptura prematura de membranas pretérmino (24-33.6 semanas): evidencia científica reciente. Ginecol Obstet Mex. 2018 mayo;86(5):319-334.
DOI: <https://doi.org/10.24245/gom.v86i5.573>

clinical controlled trials from 2014 to 2016, languages spanish or english, articles with evidence-based medicine methodology with strong recommendations. The final selection includes 5 international clinical practice guidelines and. 45 articles from 2014-2016. Articles which methodology consisted in case-control design, uncontrolled or unrandomized clinical trials or with level of evidence D were excluded.

CONCLUSIONS: The appropriate use of diagnostic tools will allow us to become more efficient in the use of resources, also allowing the identification of fetuses that would benefit from an expectant versus resolute management and vice versa. The review aims, among other things, to reduce the incidence of adverse neonatal outcomes associated with infectious processes, which are directly related to morbidity and neurological sequelae in short and mid-term. The management of PPRM is proposed in algorithms applicable in clinical practice.

KEYWORDS: Preterm premature rupture of membranes; Diagnostic tests; Corticosteroids; Antibiotic therapy; Membranes fetal; Chorioamnionitis.

ANTECEDENTES

La ruptura prematura de membranas que ocurre antes del inicio del trabajo de parto y de las 37 semanas se denomina: ruptura prematura pretérmino de membranas.^{1,2} Su atención médica y el pronóstico están determinados, entre otros factores, por la edad gestacional, datos de infección y presencia o ausencia de signos de daño fetal.³ En 15-25% de las pacientes con ruptura prematura pretérmino de membranas hay infección intraamniótica, clínicamente evidente (la infección intrauterina definida por cultivos positivos de ha reportado en 36%).⁴ Los riesgos más significativos para el feto, después de la ruptura prematura de membranas, son las complicaciones por prematurez. La dificultad respiratoria es la complicación más común, además de sepsis, enterocolitis necrosante y hemorragia intraventricular.^{3,4} La ruptura prematura pretérmino de membranas, con datos de inflamación intrauterina, se asocia con incremento del riesgo de daño en el neurodesarrollo y la edad gestacional temprana con lesión a la sustancia blanca. La infección contribuye con 1-2% de riesgo de muerte fetal, posterior a la ruptura prematura pretérmino de membranas.⁴

De las pacientes que cursan con ruptura prematura pretérmino 50% termina el embarazo en la primera semana, 15-25% de los casos padece infección intraamniótica, mientras que 15-20% se asocia con infección posparto. Está documentado que el síndrome de respuesta inflamatoria fetal coexiste en 50% de los fetos. Este síndrome se asocia con invasión microbiana de la cavidad amniótica y corioamnionitis histológica (17% tiene invasión microbiana de la cavidad amniótica y 68% tienen síndrome de respuesta inflamatoria fetal).⁵ El desprendimiento prematuro de placenta normoinsera sucede en 2-5% y contribuye con 1-2% de las muertes fetales. La ruptura prematura pretérmino de membranas en embarazos no viables es poco común, se encuentra en menos de 1% de los casos, el embarazo finaliza en 40-50% durante la primera semana y 70-80% en las siguientes 2-5 semanas; se asocia con sepsis materna en 1% de los casos, 10-20% de los fetos tienen hipoplasia pulmonar e, incluso, 38% cursan con deformaciones esqueléticas.⁶ En la actualización más reciente de la ACOG (enero 2016)¹ se consideran dos modificaciones con respecto al documento previo (2013): 1) 23 semanas son el límite de viabilidad; por



tanto, las pacientes son aptas para recibir este-
roide antenatal y tratamiento conservador y 2)
cuando la edad gestacional es menor al límite
se indica profilaxis antibiótica y hospitalización
a partir de las 23 semanas.^{1,7}

Objetivo de la revisión: ofrecer al clínico la
evidencia científica más reciente en lo re-
lativo a algunos aspectos de la atención de
pacientes con ruptura prematura pretérmino
de membranas que han generado debate,
controversia y, en algunos momentos, opinio-
nes divergentes que condicionan la toma de
decisiones basadas en criterios con un débil
rigor científico que se reflejan en morbilidad
perinatal significativa.

MÉTODO

En las bases de datos de PubMed, The Co-
chrane Library, OVID, Science Direct y
Practice Guidelines Internacional Networks
se buscaron artículos publicados en inglés de
2014 a 2016 con las siguientes palabras clave
(Mesh): *Preterm premature rupture of mem-
branes; diagnostic tests in premature rupture
of preterm membranes; pulmonary maturity
scheme; antibiotic therapy in premature
rupture of preterm membranes; pulmonary
maturity tests; fetal inflammatory response
syndrome; fetal well-being tests; chorioam-
nionitis*. Se seleccionaron 70 artículos, de los
que se recabó información que los autores
consideramos controvertida. *Criterios de in-
clusión*: revisiones sistemáticas, metanálisis y
ensayos clínicos controlados con metodología
de medicina basada en evidencias, con con-
sistencia y claridad en las recomendaciones
seleccionadas.

Establecimiento del diagnóstico

El diagnóstico se fundamenta en la conformación
de una historia clínica detallada, exploración

física con espéculo, estudio de cristalografía,
prueba de nitrazina y pruebas basadas en la
determinación de biomarcadores (alfa-micro-
globulina-1 placentaria y proteína fijadora del
factor de crecimiento similar a la insulina-1).⁸
Cada una de las pruebas mencionadas tiene
sensibilidad, especificidad, valores predictivo
positivo y negativo determinados, principalmen-
te, por el contexto clínico y la edad gestacional.
En 80% de los casos el diagnóstico se establece
durante el examen físico porque la visualización
del flujo continuo de líquido amniótico⁹ (que se
incrementa con el movimiento materno o fetal)
confiere alto valor pronóstico. La sospecha de
pérdida de líquido amniótico durante el emba-
razo es una queja frecuente de las mujeres (8%
a las 34 semanas de gestación). Las pruebas
utilizadas para el diagnóstico son:

- *Cristalografía o prueba de helecho*: se
refiere a la cristalización microscópica
de líquido amniótico en el secado de la
muestra obtenida por vía vaginal. Puede
dar resultados falsos positivos debido a
la existencia de huellas dactilares o con-
taminación con semen o moco cervical;
también puede dar falsos negativos debido
al uso de hisopos secos o contaminación
con sangre. Esta prueba tiene tendencia a
ser progresivamente menos exacta cuando
trascurre más de 1 hora después de la ruptu-
ra de membranas. Como tal, la sensibilidad
y especificidad de esta prueba es de 51-
98% y de 70-88%, respectivamente; con
un VPP de 84-93% y un VPN de 87-97%.^{8,9}
- *Prueba de nitrazina*: se basa en el prin-
cipio de alcalinización del pH de la
descarga cervicovaginal de líquido am-
niótico; el papel de nitrazina se torna de
amarillo a azul (prueba de nitrazina). Esta
prueba diagnóstica es útil en cualquier
edad gestacional. Es importante tener
en mente que la cervicitis, vaginitis o
vaginosis bacteriana, o la contaminación

de la muestra con sangre, orina, semen o agentes antisépticos alteran de manera significativa el resultado de la prueba, y ocasionan altas tasas de falsos positivos. La prueba de nitrazina no es un método diagnóstico de primera línea; se le confiere una sensibilidad de 90-97%, especificidad de 16-70%, VPP de 63-75% y VPN 80-93%.⁹

- La *proteína fijadora del factor de crecimiento similar a la insulina-1* (IGFBP-1, por sus siglas en inglés) es una proteína de 28 kDa producida por el hígado fetal y la decidua. Se encuentra en grandes concentraciones en el líquido amniótico, pero está ausente en el plasma seminal, orina y sangre materna.^{8,9} La concentración en el líquido amniótico aumenta con la edad gestacional, es de 27 ng/mL en etapas tempranas del embarazo y llega a concentraciones incluso de 145,000 ng/mL en embarazos a término; en la sangre materna las concentraciones varían entre 58-600 ng/mL. La prueba de Actim Prom Prom TM (Medix Biochemica, Kauniainen, Finlandia) tiene un límite inferior de detección de 25 ng/mL. El resultado se consigue 10-15 minutos posteriores a su realización; se considera positivo cuando IGFBP-1 es mayor de 30 µg/L o negativa cuando las concentraciones son menores. La sensibilidad es de 74-100%, la especificidad de 77-98%, VPP de 73-97% y VPN de 56-95%. Con las características mencionadas esta prueba se considera específica del líquido amniótico y lo suficientemente sensible para ser útil en el diagnóstico de casos que cursen con microrruptura.^{8,9}
- *Alfa-microglobulina 1 placentaria* (PAMG-1 por sus siglas en inglés). Es una glicoproteína de 34 kDa sintetizada por la decidua. La concentración en el líquido

amniótico varía de 2000 a 25,000 ng/mL y en sangre materna de 0.5-2 ng/mL.¹⁰ La prueba Amnisure® (Amnisure® International LLC, Boston, MA) tiene un límite de detección inferior a 5 ng/mL con una sensibilidad cercana a 99% y especificidad que varía de 87-100%, VPP 98-100% y VPN 91-99%. En pacientes sin evidencia clínica de ruptura prematura pretérmino de membranas algunos investigadores han propuesto que las concentraciones de PAMG-1 en el fluido cervicovaginal pueden representar microfiltración de líquido amniótico. La prueba se efectuó en pacientes sin evidencia clínica de ruptura de membranas, quienes estaban en trabajo de parto sin ruptura de membranas clínica pero con prueba positiva tuvieron un intervalo significativamente más corto desde la admisión hospitalaria hasta el nacimiento, en comparación con las pacientes en trabajo de parto sin ruptura clínica de membranas y con prueba negativa. Neill y su grupo reportaron que la prueba de PAMG-1 tiene mayor precisión en el diagnóstico de ruptura de membranas que el uso aislado de la prueba de nitrazina o, bien, que el uso combinado de esta última con cristalografía y *pool* de líquido amniótico.¹¹

Esteroides antenatales

Una de las conductas terapéuticas, posterior al diagnóstico de ruptura prematura pretérmino de membranas, es la administración de esteroides antenatales para disminuir la morbilidad perinatal.¹² Los Institutos Nacional de Salud de Estados Unidos primero (1994), y más tarde casi todos los colegios de ginecobstetras del mundo, recomendaron la administración de corticoesteroides prenatales a mujeres con ruptura prematura pretérmino de membranas entre las 24-34 semanas de gestación (la recomendación más reciente de la ACOG es a las 23 semanas).^{1,12} Esta recomen-



dación tiene como base, entre otros estudios, los resultados de un metanálisis que incluyó 15 ensayos clínicos controlados con 1400 mujeres; en ese estudio se demostró y concluyó que los esteroides antenatales reducen el síndrome de dificultad respiratoria en 44% (RR 0.56; IC95%: 0.46-0.70), la hemorragia intraventricular en 53% (RR 0.47; IC95%: 0.31-0.70) y la enterocolitis necrotizante en 79% (RR 0.21; IC95%: 0.05-0.82).¹³ Los corticoesteroides no parecen aumentar el riesgo de infección materna (RR 0.86; IC95%: 0.61-1.20) o en el recién nacido (RR 1.05; IC95%: 0.66-1.68). Asimismo, a lo largo de la historia se ha cuestionado la indicación de esteroides en dosis repetidas (2 o más esquemas completos) así como el tiempo en que consiguen su máxima efectividad o, bien, en qué momento después de la administración de esquemas de madurez pulmonar se obtienen los mayores beneficios fetales. Está demostrado que los efectos benéficos de los corticoesteroides se alcanzan luego de 24 horas posteriores a su administración y su efecto máximo tiene una duración de 7 días.^{14, 15} En ese lapso disminuye la posibilidad de síndrome de dificultad respiratoria incluso en 50%. Por esto se considera óptimo que la terminación del embarazo suceda luego de los primeros siete días de la administración del esteroide (no es óptimo cuando el nacimiento ocurre antes de las 24 horas o posterior a los 7 días de la administración).

Debido a que la predicción de finalización del embarazo es inexacta (se han propuesto diversos métodos: medición de la longitud cervical al ingreso, más índice de líquido amniótico con resultados no concluyentes) y puede estar influida por varios factores, se ha propuesto la administración de un esquema de rescate. El tiempo de administración de los esteroides es decisivo; el de 48 horas es arbitrario. El efecto de los esteroides en la morbilidad respiratoria disminuye después de los 7 días de su administración.¹⁵ Cuando el embarazo no termina en los

siguientes siete días posteriores a la dosis inicial de esteroides, y se mantiene el alto riesgo de nacimiento pretérmino, puede considerarse un nuevo curso de esteroides antenatales.

Una revisión reciente de Cochrane reportó que la repetición de un curso de esteroide disminuyó el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria en comparación con las pacientes que no lo recibieron (RR 0.83; IC95%: 0.75-0.91; 8 estudios, 3206 neonatos) y tuvieron repercusiones perinatales adversas (IC95%: 0.75-0.94; 7 estudios, 5094 neonatos). Se informó una media de peso al nacer en mujeres tratadas con dosis repetidas de -75.7 g (IC95%: 17.6-33.9; 9 estudios, 5626 neonatos).¹⁶ El peso al nacer ajustado para la edad gestacional no fue diferente entre los grupos de estudio. En los estudios a largo plazo no se encontraron diferencias significativas entre los infantes expuestos a dosis repetidas comparados con quienes no las recibieron en los desenlaces primarios (muerte, supervivencia libre de discapacidad, discapacidad o resultado adverso severo) o en los desenlaces secundarios estudiados.¹⁴⁻¹⁶

Cuando el nacimiento pretérmino no sucede en los siguientes siete días posteriores a la indicación de la dosis inicial y cuando la evaluación clínica subsecuente muestra que existe un riesgo alto de nacimiento pretérmino, las guías para nacimiento pretérmino de la OMS recomiendan un esquema repetido de esteroides antenatales. Por lo que se refiere a los efectos clínicos de cada uno de los esteroides fluorados indicados (betametasona vs dexametasona) la información diferencial relevante es en el sentido de que la dexametasona disminuye proporcionalmente más el riesgo de hemorragia intraventricular comparada con betametasona (RR 0.44; IC95%: 0.21-0.92, 4 estudios, 549 neonatos). No se encontraron diferencias significativas en otros desenlaces primarios, como síndrome de dificultad respiratoria (IC95%: 0.88-1.27; 5 estudios,

753 neonatos) y muerte perinatal (IC95%: 0.54-3.67; 4 estudios, 596 neonatos).

Debido a que un estudio encontró que los neonatos expuestos a dexametasona tuvieron menor tiempo de permanencia en la unidad de cuidados intensivos (media de 0.91 días; IC95%: 1.77-0.05; 70 neonatos) algunos grupos la han propuesto como de elección. A la luz de los efectos no genómicos del mismo fármaco y su mayor mecanismo como modificador de los biocircuitos endocrinos fetales relacionados con la programación fetal y el potencial riesgo de incremento en la incidencia de morbilidad cardiovascular y repercusiones metabólicas en la vida adulta, dejarla como primera opción es, de momento, una conducta cuestionable y en espera de evidencia robusta para justificarla.^{16, 17}

En algunos casos de ruptura prematura pretérmino de membranas y posterior a la evaluación de crecimiento fetal puede agregarse el diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino con base en el cálculo de peso estimado fetal (< p3 con hemodinamia normal) o las alteraciones hemodinámicas (peso entre p 3-10 con alteración en la valoración hemodinámica fetal). En tales circunstancias y de acuerdo con estudios que han mostrado básicamente un efecto vasodilatador periférico de la circulación fetal, y en algunos casos deterioro de la condición fetal, se limita su administración a las situaciones donde la valoración del Doppler umbilical muestre diástole,¹⁸ aun cuando el IP sea mayor de p95. Se recomienda monitoreo electrónico continuo de la frecuencia cardíaca fetal 3 días después de la administración del esteroide. Debido a que la dexametasona es más potente que la betametasona en promover los potenciales efectos desfavorables de naturaleza no genómica, cuando sea posible, se prefiere la betametasona a la dexametasona.¹⁸

Profilaxis antibiótica

De manera simultánea a la administración de esteroide debe iniciarse la profilaxis antibiótica para disminuir la incidencia de corioamnionitis en 34% *versus* placebo (RR = 0.66; IC95%: 0.46-0.96), menor riesgo de nacimiento en las primeras 48 horas y 7 días (RR = 0.71; IC95%: 0.58-0.80 y RR = 0.79; IC95%: 0.71-0.89, respectivamente).^{19,20} La morbilidad neonatal también se reportó significativamente menor en el grupo que recibió antibiótico; fue menor el riesgo de infección neonatal (RR = 0.67; IC95%: 0.52-0.85), menor uso de surfactante y tasas más bajas de terapia con oxígeno (RR = 0.83; IC95%: 0.72-0.96 y RR = 0.88; IC95%: 0.81-0.96), así como tasas más bajas de ultrasonidos transfontanelares anormales al momento del egreso hospitalario (RR = 0.81; IC95%: 0.68-0.98).²¹

La Sociedad de Obstetras y Ginecólogos de Canadá (SOGC por sus siglas en inglés) recomienda dos regímenes de antibióticos, ambos previamente estudiados en ensayos controlados, con asignación al azar, más largos de ruptura prematura pretérmino de membranas en donde se demostró disminución en la morbilidad materna y neonatal. El primer régimen recomendado consiste en la inyección intravenosa de 2 g de ampicilina cada 6 horas y 250 mg de eritromicina en igual posología durante 48 horas, continuar con 250 mg de amoxicilina por vía oral cada 8 horas y 333 mg de eritromicina por vía oral, cada 8 horas, durante 5 días. El segundo régimen recomienda 250 mg de eritromicina por vía oral, cada 6 horas durante 10 días.²² No se recomienda la amoxicilina-ácido clavulánico debido al riesgo incrementado de enterocolitis necrotizante en neonatos expuestos.²⁰⁻²²

Vigilancia fetal

El registro cardiotocográfico efectuado al ingreso puede mostrar datos sugerentes de infección



intraamniótica, como: taquicardia, dato que debe interpretarse en el contexto clínico de la paciente. También pueden evidenciarse datos de daño al cordón (desaceleraciones variables) que, de igual forma, deben interpretarse con base en la información integral de cada situación.²³ Se ha descrito la utilidad del perfil biofísico en el diagnóstico temprano de infección intraamniótica (principalmente los movimientos fetales) pero no se han efectuado estudios controlados que permitan emitir una recomendación válida.²³ El Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) establece que puede realizarse el perfil biofísico como parte de la vigilancia fetal pero debe informarse a la paciente su utilidad limitada en el diagnóstico temprano de infección intraamniótica. Los resultados falsos positivos y falsos negativos de un perfil biofísico anormal en la predicción de infección intraamniótica van de 30-80% y de 2-9%, respectivamente.

El síndrome de respuesta inflamatoria fetal se asocia con alto riesgo de morbilidad a corto plazo (síndrome de dificultad respiratoria, sepsis, neumonía, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular y enterocolitis necrosante), mortalidad y secuelas a largo plazo, como: displasia broncopulmonar y parálisis cerebral.²⁴ El papel que juega el síndrome de respuesta inflamatoria fetal en la parálisis cerebral lo reportaron Yoon y su grupo;²⁵ los procedimientos diagnósticos descritos inicialmente para síndrome de respuesta inflamatoria fetal son: amniocentesis y cordocentesis (IL-6, metaloproteinasa 8).²⁵ En un intento por evitar las complicaciones originadas por estos procedimientos invasivos, en la actualidad se propone un procedimiento indirecto en pacientes con riesgo de síndrome de respuesta inflamatoria fetal (amenaza de parto pretérmino con membranas intactas o con ruptura prematura pretérmino de membranas). En este sentido se han utilizado la prueba sin estrés (PSS), el perfil biofísico (PBF) y la evalua-

ción de la longitud cervical; el perfil biofísico se ha aplicado para diagnosticar infección intraamniótica subclínica. Está descrito que un perfil biofísico de 6 o menor se relaciona con infección perinatal con alta sensibilidad y especificidad, de acuerdo con algunos autores. Existe evidencia insuficiente que demuestre que el perfil biofísico es predictor de infección y ha condicionado cuestionamientos acerca de su utilidad clínica para predecir corioamnioitis y síndrome de respuesta inflamatoria fetal.²⁶

La taquicardia fetal, establecida por cardiotocografía, es un signo tardío de infección. No existen estudios clínicos controlados, con asignación al azar, que soporten la premisa de que disminuyan las repercusiones perinatales con el uso frecuente de la cardiotocografía o el perfil biofísico. Con base en la información previa, los estudios no invasivos, sobre todo a través de evaluación ultrasonográfica dirigida, pueden representar una herramienta para estudiar fetos en riesgo de padecer síndrome de respuesta inflamatoria fetal e identificar esta enfermedad.²⁷

Los estudios ultrasonográficos que evalúan los cambios anatómicos y funcionales asociados con el síndrome de respuesta inflamatoria fetal y que actualmente están en desarrollo y evaluación de su utilidad clínica son: los cardiovasculares, el índice de Tei y el Doppler tisular. También se han descrito: perímetro del timo (< p5), evaluación del patrón de flujo en la vena esplénica (pulsatilidad de la vena esplénica), volumen de las glándulas suprarrenales (volumen mayor de 422 mm³/kg) y la evaluación de la función renal (índice de líquido amniótico menor de 5).²⁸ La descripción detallada de los aspectos técnicos y características de todos los parámetros referidos escapa a los objetivos de esta revisión: sólo se describen los que evalúan la función cardíaca y que, potencialmente, serían los primeros en tener un lugar en el estudio de la paciente con ruptura prematura pretérmino de membranas

- El índice o relación E/A es un parámetro muy usado para examinar la función diastólica ventricular. Se calcula dividiendo el pico de velocidad de la onda E entre el pico de velocidad de la onda A; el resultado refleja los cambios en la velocidad sanguínea durante la contracción atrial. En pacientes con ruptura prematura pretérmino de membranas se han documentado cambios significativos, sobre todo asociados con la invasión microbiana de la cavidad amniótica; los fetos con ruptura tienen mayor índice E/A en ambos ventrículos. En fetos con infección intraamniótica documentada se han encontrado hallazgos similares; los cambios sugieren un incremento en la distensibilidad del ventrículo izquierdo.²⁸
- Índice de Tei (rendimiento miocárdico): consiste en un método indirecto de valoración de la función cardíaca fetal con métodos no invasivos, valora la relación entre la duración del periodo isovolumétrico y la eyección de los ventrículos.²⁹ Para su medición en el feto se utiliza Doppler pulsado o tisular en el conducto de salida del ventrículo izquierdo. Cuando la prolongación del periodo isovolumétrico y la reducción en el tiempo de eyección son anormales se incrementa el índice de funcionamiento miocárdico. Su aplicación en la vigilancia del estado fetal se fundamenta en la disminución de la presión media diastólica cuando coexiste infección intraamniótica.²⁹ Cuando sobreviene la ruptura prematura pretérmino de membranas los fetos tienen cambios en la función diastólica en comparación con fetos sanos. En fetos con infección intraamniótica probada hay una alta distensibilidad del ventrículo izquierdo; los que no consiguen una adecuada distensibilidad cardíaca no logran mantener el

volumen latido ni la función cardíaca; esto lleva a la hipotensión e isquemia cerebral, por lo que los cambios mencionados pueden resultar como factores protectores.³⁰ Por lo anterior, en pacientes con ruptura prematura pretérmino de membranas se propone como una herramienta de vigilancia de la salud fetal con fines de investigación y que, eventualmente, aporte información temprana y oportuna que permita la toma de decisiones obstétricas, sobre todo en las edades gestacionales en las que la terminación del embarazo afecte o limite el índice de supervivencia neonatal.³¹

Estudios de laboratorio

Al ingreso de una paciente con ruptura prematura pretérmino de membranas se recomienda la biometría hemática completa, con diferencial y proteína C reactiva. El reporte de ambas no debe interpretarse de manera aislada, sino como parte del análisis integral del caso para disminuir la toma de decisiones innecesarias por un falso diagnóstico de infección intrauterina. En hospitalización, según el Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), esas pruebas sólo se solicitarán para mejorar el valor predictivo positivo si la paciente tiene signos de respuesta inflamatoria sistémica. De acuerdo con el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) el diagnóstico de corioamnionitis en embarazo pretérmino requiere un alto índice de sospecha debido a que los signos y síntomas tempranos suelen ser sutiles. La vigilancia de las concentraciones de leucocitos y otros marcadores de inflamación no ha demostrado utilidad; es inespecífica cuando no hay evidencia clínica de infección, sobre todo en el contexto de la administración previa de esteroides.

Diversos colegios de ginecoobstetras en el mundo plantean que los criterios diagnósticos



de corioamnionitis clínica incluyen: fiebre, taquicardia materna (más de 100 latidos por minuto), sensibilidad uterina, descarga vaginal fétida o taquicardia fetal (más de 160 latidos por minuto). Durante la observación la paciente debe examinarse regularmente en busca de datos de infección uterina.³² El registro y revisión de la temperatura corporal, frecuencia cardíaca fetal y materna deberán efectuarse cada 4-8 horas. En la bibliografía existe controversia acerca de la leucocitosis y la determinación de la proteína C reactiva como elementos de predicción de corioamnionitis; la sensibilidad y los FP de la leucocitosis se calculan entre 29-47% y 5-18%, respectivamente.^{33,34} La especificidad de la PCR es de 38-55%. Si bien la toma de cultivos semanales se efectúa como parte del tratamiento, está demostrado que los cultivos de líquido amniótico son positivos en 53% de los casos, con FP de 25%.^{35,36} Un cultivo de líquido amniótico negativo o, bien, su análisis bioquímico, así como la tinción de Gram, no descartan la infección intraamniótica.³⁶ Recientemente se describió la utilidad potencial del índice de TEI o de rendimiento miocárdico en el diagnóstico temprano de infección intraamniótica y de síndrome de respuesta inflamatoria fetal, que evalúa la relación entre el tiempo de contracción-relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo y el tiempo de eyección.

Pruebas de madurez pulmonar

En virtud de su bajo valor predictivo negativo (madurez) y su estable valor predictivo positivo (inmadurez) antes de la semana 32 y con la finalidad de disminuir la probabilidad de continuar un embarazo con baja morbilidad respiratoria y riesgo de infección, se recomienda efectuar dichas pruebas entre las semanas 32 a 33 para la toma de decisión acerca del momento adecuado para terminar el embarazo (el resultado se consignará solo como maduro o inmaduro con base en la presencia o ausencia de fosfatidil glicerol),^{37,38} se descarta el concepto de resultado en transición.

En caso de contar con QUANTUS-PLM se utilizará en el contexto de la misma conceptualización. Esta prueba es un método no invasivo, rápido y fácil de aplicar. Se basa en el análisis automático de una imagen de ultrasonido que tiene como fundamento los cambios tisulares y ultraestructurales del tejido pulmonar fetal que generan una señal diferenciada en la imagen por ultrasonido; la prueba funciona a través de una aplicación web. Se trata de una plataforma en la que puede subirse la ecografía de los pulmones del feto que se desea determinar la madurez pulmonar. Se reporta una sensibilidad de 86%, especificidad de 86%, valor predictivo positivo de 62% y valor predictivo negativo de 96%.³⁹

Terminación del embarazo

Para considerar la terminación del embarazo se plantean dos escenarios: al ingreso por urgencias o en pacientes hospitalizadas.

- **Urgencias:** la terminación del embarazo está indicada en las siguientes circunstancias clínicas: trabajo de parto activo (no se consideran útiles los tocolíticos con criterio terapéutico), datos clínicos o analíticos de infección intraamniótica, cuadro sugerente de desprendimiento de placenta normoinsera; edad gestacional menor de 32 semanas que muestre en el registro cardiotocográfico variabilidad ausente o mínima asociada con descensos espontáneos de la frecuencia cardíaca o, bien, embarazos mayores de 32 semanas acompañados de prueba de bienestar fetal no reactiva, con variabilidad mínima o ausente y descensos espontáneos de la frecuencia cardíaca fetal; las alteraciones estructurales o los fetos con restricción del crecimiento intrauterino, con ausencia de diástole en el Doppler de la arteria umbilical, también son criterios para terminación del embarazo.

- **Hospitalización:** se consideran criterios para terminación del embarazo: signos clínicos o analíticos de infección intraamniótica y de sufrimiento fetal. En caso de anhidramnios, independientemente de la edad gestacional, se terminará el embarazo posterior a la aplicación del esteroide (considerar el concepto de óptimo, día 2 del ingreso). En pacientes con más de 32 semanas de embarazo y con prueba de madurez pulmonar (maduro o baja morbilidad respiratoria, líquido amniótico, QUANTUS, respectivamente).

Como parte del tratamiento es importante la utilidad del sulfato de magnesio como neuroprotector fetal, que debe administrarse entre las 24-32 semanas de embarazo y cuya terminación esté planeada en las siguientes 24 horas. Se administrará el siguiente esquema: 4 g intravenosos en 20 minutos como dosis de impregnación y, posteriormente, 1 g cada hora al menos durante las 12 horas previas a la terminación. La indicación de sulfato de magnesio en este contexto ha mostrado una reducción significativa en la incidencia de parálisis cerebral (RR 0.71; IC95%: 0.55-0.91)

Vía de nacimiento

Gilstrap y colaboradores⁴⁰ emitieron la recomendación acerca del inicio del tratamiento con antibiótico posterior al diagnóstico de infección intraamniótica. Una de las conclusiones del trabajo fue que el nacimiento abdominal no ofrece ventajas para el neonato y puede ser factor de riesgo significativo de complicaciones maternas: hay incremento en el riesgo de infección de herida quirúrgica y de endometritis incluso 10 a 30 veces mayor que con el nacimiento vaginal.⁴⁰ Las concentraciones óptimas de antibiótico en las membranas fetales y en el líquido amniótico se alcanzan en 90 minutos, por lo que acortar el tiempo de exposición a los antibióticos mediante una cesárea expedita no ofrece ventaja alguna.⁴¹

Este hallazgo se publicó en el *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 15 años después de un estudio prospectivo que evaluó la relación de la duración del diagnóstico de infección intraamniótica y los desenlaces materno-neonatales en embarazos terminados por cesárea. Los hallazgos significativos fueron: el incremento de la atonía uterina (RM 1.03; IC95%: 1.0-1.06 calculado por hora), Apgar a los 5 minutos menor de 3 (RM 1.09; IC95%: 1.0-1.16), necesidad de ventilación mecánica en las primeras 24 horas (RM 1.07; IC95%: 1.01-1.12). Se concluyó que la incidencia de morbilidad perinatal se incrementó condicionada por la vía de nacimiento abdominal cuando coexiste infección intraamniótica, sin influencia del tiempo de evolución.^{41,42} Fishman y Gelber, en un artículo de revisión, concluyen que debido al incremento de las complicaciones maternas y a la ausencia de ventajas maternas o fetales, la corioamnioitis no es una indicación para terminar el embarazo por cesárea.⁴³ La evidencia es concluyente en normar la vía de nacimiento de acuerdo con las condiciones obstétricas.

Si la vía vaginal es la elegida de acuerdo con el análisis integral del caso, siempre deberá considerarse el estatus en relación con la colonización por estreptococos del grupo B; son indicaciones de profilaxis intraparto, de acuerdo con las guías del *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC): el cultivo positivo en las cinco semanas previas, urocultivo positivo en cualquier momento de la gestación, antecedente de hijo con sepsis temprana por estreptococos del grupo B o que se desconozca el estatus (profilaxis indicada por prematuridad y, en su caso, por tiempo de latencia de ruptura prematura de membranas) y positividad en la prueba de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT).⁴²⁻⁴⁵

Asimismo, si se integra el diagnóstico clínico o analítico de corioamnioitis se recomienda administrar tempranamente un antibiótico de amplio espectro. En una revisión sistemática del 2014 se



comparó la administración de antibiótico intraparto vs posparto y se encontró que en el primer grupo hubo una reducción de sepsis neonatal temprana (RR 0.08; IC95%: 0-1.4) y neumonía (RR 0.06; IC95%: 0-0.95) sin significación estadística.⁴⁸ El esquema recomendado es: 2 g de ampicilina intravenosa cada 6 horas y 1.5 mg/kg de gentamicina cada 8 horas. Otros esquemas alternativos son: ampicilina-sulbactam y ticarcilina-clavulanato. En pacientes alérgicas a la penicilina se recomiendan clindamicina o vancomicina.⁴⁶⁻⁴⁸

Si el embarazo terminará por cesárea-histerotomía es importante considerar los riesgos asociados con el procedimiento, como: endometritis, trombosis venosa, infección de la herida quirúrgica; en estos casos deberá contemplarse la administración adicional de un antibiótico con alcance para anaerobios con lo que está demostrado disminuye la incidencia de endometritis. Las opciones son clindamicina o metronidazol. La recomendación actual es: iniciar 30-60 minutos antes la profilaxis de la incisión en la piel. No hay evidencia que asocie la duración de la infección o del trabajo de parto con un desenlace neonatal adverso. Se recomienda la inducción del trabajo de parto; el nacimiento por cesárea debe reservarse para indicaciones obstétricas.^{49,50} Si el registro cardiotocográfico es reactivo, o sin datos ominosos (según la edad gestacional), con progresión adecuada del trabajo de parto y con administración de antibiótico, la cesárea no mejorará los resultados maternos o neonatales. Con base en la evidencia proporcionada la opción más recomendable para terminar el embarazo es el parto.

CONCLUSIONES

La ruptura prematura pretérmino de membranas tiene una incidencia global de 3-5% e implica una morbilidad perinatal significativa. Para hacer frente y tratar este problema es fundamental conocer los riesgos inherentes a la terminación

expedita del embarazo *versus* las potenciales complicaciones asociadas con el tratamiento conservador. La conducta médica, la vigilancia y el tratamiento óptimos siguen siendo motivo de controversia, a pesar de la gran cantidad de información generada en un sinnúmero de estudios internacionales y publicada, incluso, en guías de práctica clínica por diferentes colegios de ginecología y obstetricia.

El diagnóstico debe fundamentarse, siempre, en la historia clínica minuciosa que permita establecer una probabilidad preprueba a la que, dependiendo de cada caso, se le agregará la información proporcionada por la mejor prueba diagnóstica disponible (efectuada de manera correcta y en las mejores condiciones) es así como se conseguirá una probabilidad posprueba confiable; es decir, mejorará el valor predictivo positivo y, por lo tanto, será posible tomar mejores decisiones. En casos especiales, las pruebas habituales no serán suficientes y deberá recurrirse a otras más complejas (no necesariamente más nuevas, aunque sí más costosas) que integradas a un tratamiento racional del caso y el uso del ultrasonido (como herramienta, no como prueba diagnóstica determinante) conducirá a un diagnóstico correcto y, por lo tanto, a una mejor atención de la paciente, aumentando la probabilidad de un mejor desenlace perinatal.

Quizá uno de los aspectos de mayor trascendencia en la atención de pacientes con ruptura prematura pretérmino de membranas sea la identificación temprana de los casos con infección intraamniótica, en virtud de que los procesos infecciosos son el factor asociado de mayor relevancia para desenlaces neurológicos adversos a corto y mediano plazos.

En el ámbito de la prematuridad-infección-parálisis cerebral poco se ha avanzado en los últimos 15 años, con la salvedad de la indicación del sulfato de magnesio como neuroprotector

(que ha demostrado su efecto incluso en pacientes con infección y fetos con síndrome de respuesta inflamatoria). Mientras tanto, siguen utilizándose de manera inadecuada las pruebas de laboratorio (BH, PCR, pruebas de madurez pulmonar), con resultados no siempre fáciles de interpretar, en algunos casos se retrasa el nacimiento de un feto con bajo riesgo de morbilidad respiratoria pero que día a día se incrementará su riesgo de infección, de desprendimiento de placenta, incluso de muerte. Continúan tomándose decisiones resolutivas con base en un resultado aislado, se interrumpen embarazos en edades gestacionales con alto riesgo de morbilidad por prematuridad y sin datos de infección. La tarea no es sencilla: integrar riesgos por prematuridad, riesgos inherentes al tratamiento expectante, pruebas paraclínicas de rutina y especiales, pruebas de bienestar fetal,

entre otras. Se requiere conocer el problema y el desempeño de las pruebas en los diferentes contextos clínicos, de otra forma será más difícil disminuir la morbilidad asociada con esta complicación obstétrica.

En esta revisión se describieron algunos de los aspectos de la ruptura prematura pretérmino de membranas más controvertidos y se ofreció orientación basada en la mejor evidencia disponible que permita asumir la ruptura pretérmino con un enfoque sistemático. (Véanse los algoritmos propuestos.) De particular interés resulta el lugar que hoy ocupan las pruebas de madurez pulmonar que se aplican desde hace décadas (con base en la determinación de los fosfolípidos del líquido amniótico) e, incluso, las basadas en tecnología reciente pero que deberán incluirse en la práctica bajo la misma conceptualización:

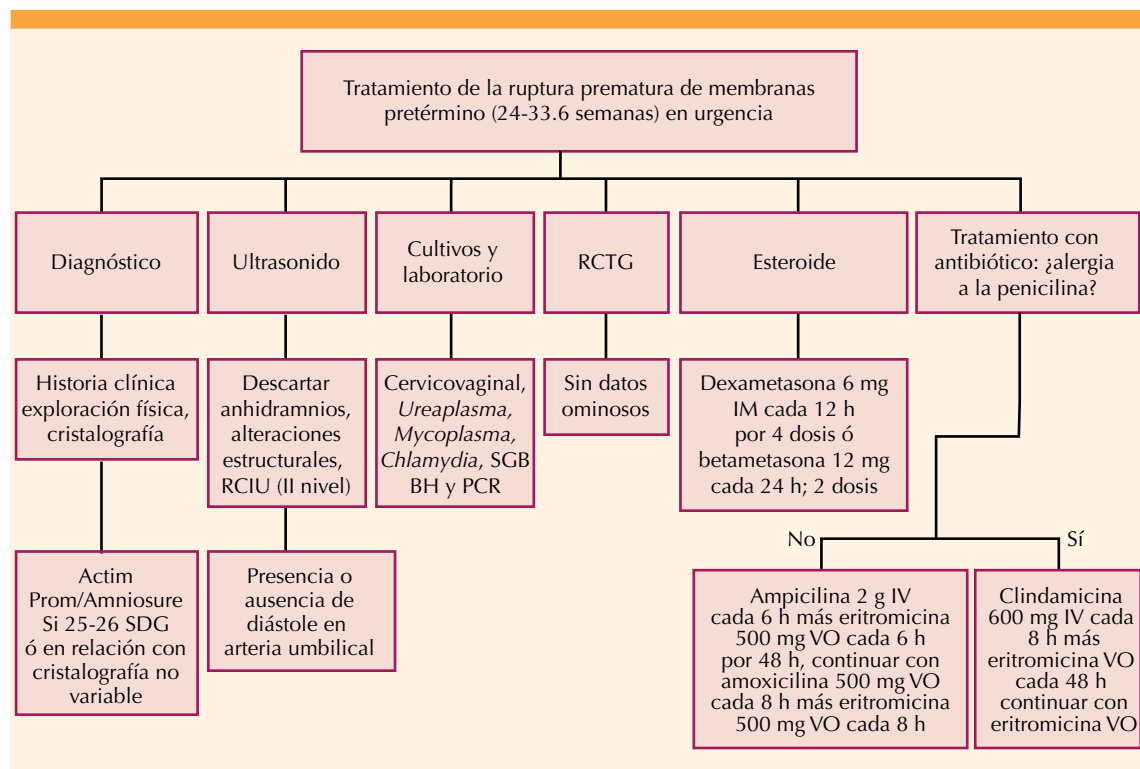


Figura 1. Tratamiento de la ruptura prematura pretérmino de membranas en urgencias.

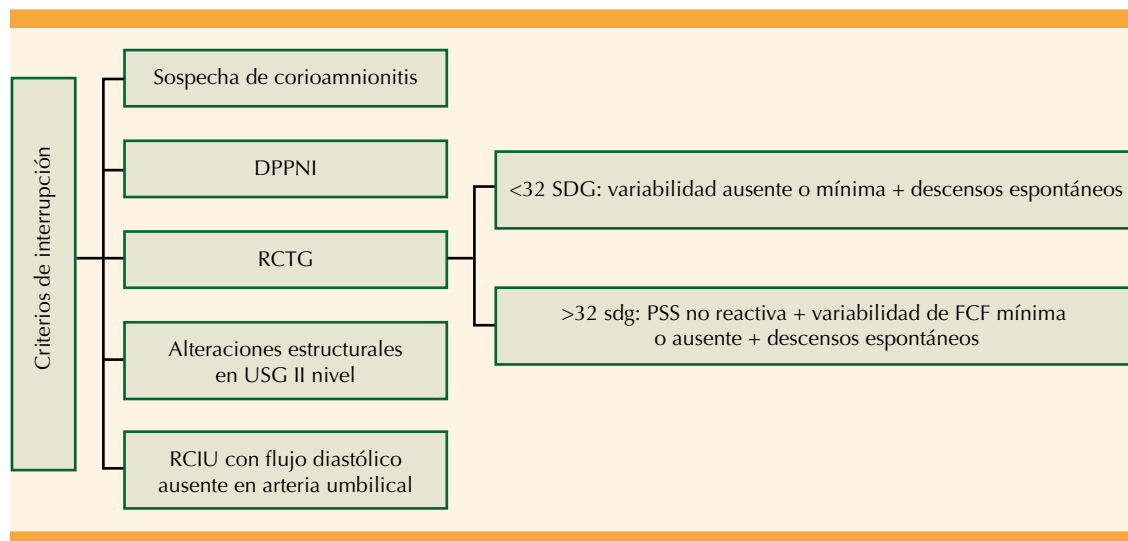


Figura 2. Tratamiento de la ruptura prematura pretérmino de membranas en urgencias.

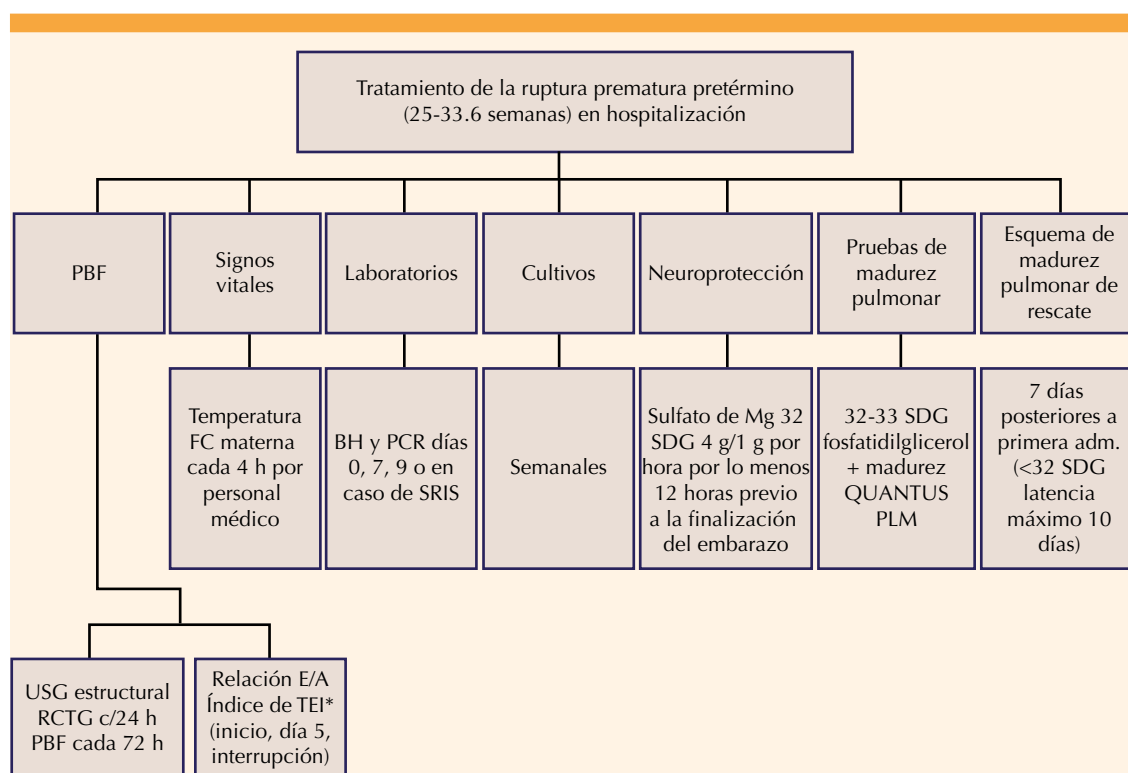


Figura 3. Tratamiento de la ruptura prematura pretérmino de membranas en hospitalización.

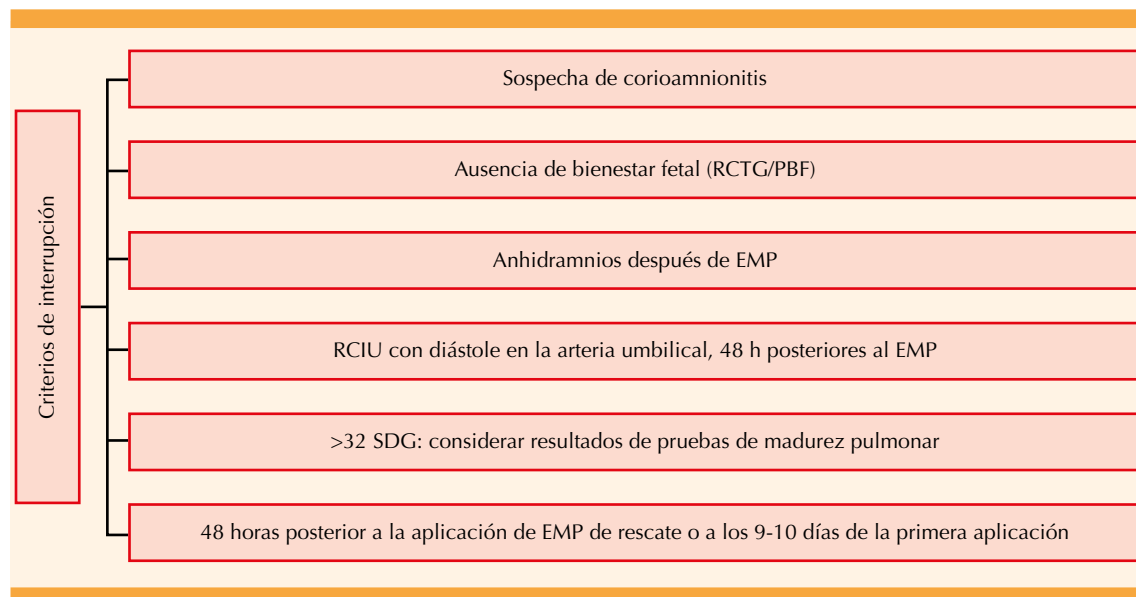


Figura 4. Tratamiento de la ruptura prematura pretérmino de membranas en hospitalización.

restringir su indicación en embarazos de más de 32 semanas.

En la actualidad existe un interés creciente en el estudio de las respuestas anatómicas y funcionales fetales a procesos de inflamación-infección, referidos como síndrome de respuesta inflamatoria fetal (FIRS por sus siglas en inglés) y los métodos no invasivos para su diagnóstico temprano, lo que permitirá a los clínicos tomar decisiones más oportunas que disminuyan la probabilidad de daño fetal, sobre todo a nivel central y sus secuelas a largo plazo.

En los algoritmos que resumen los conceptos más importantes de esta revisión se incluye el cálculo de los dos parámetros que potencialmente pueden integrarse de manera más temprana al estudio y abordaje de las pacientes con ruptura prematura pretérmino de membranas, ambas en relación con la función miocárdica (índice de Tei), como parte de estudios protocolizados y aún no como pruebas vinculantes o que condicionen la toma de decisiones clínicas. Con

base en la evidencia reciente en lo relativo a la descripción del síndrome de respuesta inflamatoria fetal, se ha descrito al oligohidramnios como componente de la respuesta renal al mismo, por esto debe replantearse el significado clínico del hallazgo de un índice de líquido amniótico menor de 5 en el contexto de la ruptura prematura pretérmino de membranas. En la información disponible en lo relativo a la vía del nacimiento existe un cuerpo de información suficiente para considerar las condiciones obstétricas como las variables determinantes; es decir, que incluso en pacientes con diagnóstico de infección intraamniótica y prematuridad no existe evidencia suficiente que contraindique la vía vaginal.

REFERENCIAS

1. Premature rupture of membranes. Practice Bulletin No. 160. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2016; 127e39-51.
2. Green-top Guideline No. 44. Preterm Prelabour Rupture of Membranes. Royal College Obstetricians and Gynaecologists, 2010.
3. Di Renzo GC, Cabero Roura L, Facchinetti F, Antsaklis A, Breborowicz G, Gratacos E, Husslein P, et al. 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; 24:659-667.
4. Berger T, Bernet V, El Alama S, et al. Perinatal care at the limit of viability between 22 and 26 completed weeks of gestation in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2011;141:13280.
5. Mastrolia SA, Erez O, Loverro G, Di Naro E. Ultrasonographic approach to diagnosis of fetal inflammatory response syndrome: a tool for at-risk fetuses? *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(1): 9-20.
6. Melamed N, Ben-Haroush A, Pardo J, et al. Expectant management of preterm premature rupture of membranes: is it all about gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:48. e1-8.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin No. 97. Fetal Lung Maturity. *Obstet Gynecol*. 2008;112(3):717-26.
8. Chen Franck CK, Dudenhausen JW. Comparison of two rapid strip tests based on IGFBP-1 and PAMG-1 for the detection of amniotic fluid. *Am J Perinatol* 2008;25:243-246.
9. El-Messidi A, Cameron A. Diagnosis of premature rupture of membranes: inspiration from the past and insights for the future. *J Obstet Gynaecol Can* 2010; 32:561-569.
10. Ibrahim A, Abdelazim Khaled M, Abdelrazak Mohamed Al-Kadi, et al. Fetal fibronectin (Quick Check fFN test) versus placental alpha microglobulin-i (AmniSure test) for detection of premature rupture of fetal membranes. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290:457-464.
11. Neil PRL, Wallace EM. Is AmniSure useful in the management of women with prelabor rupture of the membranes? *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2010 Dec;5(6):534-8.
12. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Osterman MI, Wilson EC, Mathews TJ. Births: final data for 2010. *Nati Vital Stat Rep* 2012;61(1):1-71.
13. Melamed N, Shah J, Soraisham A, Yoon EW, Lee SK, Shah PS, et al. Association between antenatal corticosteroid administration-to-birth interval and outcomes of preterm neonates. *Obstet Gynecol* 2015; 125:1317-1326.
14. Asztalos E, Willan A, Murphy K, Matthews S, Ohlsson A, Saigal S, et al. Association between gestational age at birth, antenatal corticosteroids, and outcomes at 5 years: multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study at 5 years of age (MACS-5). *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14: 272.
15. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(7):CD003935.
16. Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, Middleton P, Crowther CA. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (8): CD006764.
17. Sotiriadis A, Tsiami A, Papatheodorou S, Baschat AA, Sarafidis K, Makrydimas G. Neurodevelopmental outcome after a single course of antenatal steroid in children born preterm: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015;125:1385-96.
18. Vidaeff AC. Risks and benefits of antenatal corticosteroid therapy prior to preterm birth in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Perinatoloji Dergisi* 2011;19(Suppl 1): S58-S62.
19. Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet* 2008; 372:1319-27.
20. Use of prophylactic antibiotics in labor and delivery. Practice Bulletin No. 120 American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2011; 117:1472-83.
21. Chapman E, Reveiz L, Illanes E, Bonfill CX. Antibiotic regimens for management of intra-amniotic infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:CD010976.
22. Kenyon SI, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomized trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet* 2001;357:979-988.
23. Rizzo G, Arduini D, Romanhi C. Fetal Doppler echocardiography: principles, technique and reference limits. In: Arduini DRG, Romanhi C. eds. *Fetal Cardiac function*. New York: Parthenon Publishing, 1996; 33-41.
24. Gotsch F, Romero R, Kusanovic JP, et al. The fetal inflammatory response syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:652-83.
25. Romero R, Espinoza Jeri Gonçalves LF, et al. Fetal cardiac dysfunction in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 16:146-57.
26. Gauthier DW, Meyer WJ, Bieniarz A. Biophysical profile as a predictor of amniotic fluid culture results. *Obstet Gynecol* 1992; 80:102-5.
27. Romero R, Gómez R, Ghezzi F, et al. A fetal systemic inflammatory response is followed by the spontaneous onset of preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:186-93.
28. Eldem BW, Edwards JM, Cetta F. Quantitative assessment of fetal ventricular function: establishing normal values of the myocardial performance index in the fetus. *Echocardiography* 2001; 18:9-13.
29. Ichizuka K, Matsuoka R, Hasegawa J, et al. The Tei Index for evaluation of fetal myocardial performance in sick fetuses. *Early Hum Dev* 2005; 81:273-9.
30. Pellet AA, Tolar WG, Merwin DG, Kerut EK. The Tei Index: methodology and disease state values. *Echocardiography* 2004; 21: 669-72.
31. Friedman D, Buyen J, Kim M, Glickstein JS. Fetal cardiac function assessed by Doppler myocardial performance index (Tei Index). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 33-6.

32. Sperling, RS, Newton, E, Gibbs, RS. Intraamniotic Infection in Low-Birth-Weight Infants. *J Infect Dis* 1988; 157:113. <https://doi.org/10.1093/infdis/157.1.113>.
33. Fishman SG, Gelber SE. Evidence for the clinical management of chorioamnionitis. *Seminars in Fetal & Neonatal* 2012; 17:46-50. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2011.09.002>
34. Ferguson MG, Rhodes PG, Morrison JC, Puckett CM. Clinical amniotic fluid infection and its effect on the neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 151:1058-61.
35. Roussis P, Rosemond RL, Glass C, Boehm F. Preterm premature rupture of membranes: detection of infection. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1099-104.
36. Hauth JC, Gilstrap LC, Hankins GD, Connor KD. Term maternal and neonatal complications of acute chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 1985; 66:59.
37. Besnard EA, et al. Lecithin/sphingomyelin ratio and lamellar body count for fetal lung maturity: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;169:177-183.
38. Yarbrough ML, Grenache DG, Gronowski AM. Fetal lung maturity testing: the end of an era. *Biomarkers in Medicine* 2014; 8:509-515.
39. Leung-Pineda V, Gronowski AM. Biomarker tests for fetal lung maturity. *Biomark Med* 2010; 4(6): 849-857.
40. Gilstrap LC, Cox SM. Acute chorioamnionitis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1989; 16:373-379.
41. Rouse DJ, Landon M, Leveno KJ, et al. The maternal fetal medicine units cesarean registry: chorioamnionitis at term and its duration e relationship to outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(1):211-216.
42. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. *MMWR* 2010;59(No. RR--10):1-18.
43. Fishman SG, Gelber SE. Evidence for the clinical management of chorioamnionitis. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2011.09.002>.
44. Melamed N, Hadar E, Ben-Haroush A, Kaplan B, Yogev Y. Factors affecting the duration of the latency period in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22:1051-6.
45. Heath PT, Balfour GF, Tighe H, Verlander NQ, Lamagni TL, Efstratiou A, HPA GBS Working Group. Group B streptococcal disease in infants: a case control study. *Archives of Disease in Childhood* 2008; 94 (9). <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2008.148874>
46. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of Early Onset-Group B Streptococcal Disease on Newborns. Committee Opinion. 2011
47. Tita ATN, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol.* 2010 June; 37(2): 339-354.
48. Gibbs RS, Duff P. Progress in pathogenesis and management of clinical intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164(5 Pt 1):1317-1326.
49. Laskin MD, Wendy L Whittle. Preterm premature rupture of membranes in the presence of cerclage: is the risk for intra-uterine infection and adverse neonatal outcome increased? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2012; 5e424-428. <https://doi.org/10.3109/14767058.2011.569800>
50. Ilyan A, Garite TJ, Maurel K, et al. Removal vs retention of cerclage in preterm premature rupture of membranes: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211:399.e1-7.

Puntaje para mantener la vigencia

El Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia otorga puntos para la vigencia de la certificación a los ginecoobstetras que envíen, a la página web del Consejo, un comentario crítico de un artículo publicado en la revista GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO. El comentario deberá tener mínimo 150 y máximo 500 palabras.