



## GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA PREVENCIÓN, DETECCIÓN TEMPRANA Y TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES DEL EMBARAZO, PARTO Y PUERPERIO: SECCIÓN 3. INFECCIONES EN EL EMBARAZO: RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS (RPM)

Clinical practice guideline for the prevention, early detection and treatment of pregnancy, delivery and post-partum complications: section 3. Infections in pregnancy: premature rupture of membranes (PROM)

*Grupo Desarrollador de la Guía - Universidad Nacional de Colombia - Alianza CINETS\**

Recibido: mayo 27/15 – Aceptado: octubre 6/15

### RESUMEN

**Objetivo:** realizar recomendaciones para la atención del embarazo con ruptura prematura de membranas como parte integral de la Guía de Práctica Clínica (GPC) para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo en Colombia.

**Materiales y métodos:** el grupo desarrollador de la Guía (GDG) elaboró esta GPC durante 2011-2012, acorde con la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano, basándose en la evidencia científica disponible y sumando la participación activa de grupos de pacientes, sociedades científicas y grupos de interés. En particular, la evidencia de esta sección fue adaptada de la GPC “Preterm prelabour rupture of membranes” (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists-2006) y actualizada por medio de procedimientos sistemáticos, tanto para la búsqueda y valoración de la evidencia como para la genera-

ción de recomendaciones. El nivel de evidencia y la fuerza de las recomendaciones fueron expresadas por medio del sistema del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

**Resultados:** se presentan las recomendaciones para la atención de los embarazos con ruptura prematura de membranas. Estas incluyen cambios en la conducta del personal de salud y las instituciones para aumentar la probabilidad de obtener un resultado materno fetal exitoso en las gestaciones con esta complicación.

**Conclusiones:** se presenta una versión resumida de las recomendaciones y evidencia de esta sección, que se espera sea adoptada por los profesionales de salud encargados de la atención del embarazo en el país para disminuir la morbilidad y mortalidad asociada a la gestación.

**Palabras clave:** guía de práctica clínica, práctica clínica basada en la evidencia, embarazo, rotura prematura de membranas fetales, Colombia.

## ABSTRACT

**Objective:** To make recommendations for care in pregnancies with Premature Rupture of Membranes, as an integral part of the Clinical Practice Guidelines (CPG) for the prevention, early detection and treatment of pregnancy-associated complications in Colombia.

**Materials and methods:** The developer group worked on these CPG during 2011-2012 following the Methodological Guidelines for the development of Comprehensive Care Guidelines under the Colombian General Social Security System. The work was based on the scientific evidence available, and was conducted with the active participation of patient groups, scientific societies and stakeholders. In particular, the evidence for this section was adapted from the CPG on “Preterm prelabour rupture of membranes” (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists-2006) and updated using systematic procedures both for the search and assessment of the evidence as well as for developing the recommendations. The level of evidence and the power of the recommendations were expressed using the Scottish Intercollegiate Guidelines Network system (SIGN).

**Results:** Recommendations for care of pregnancies with Premature Rupture of Membranes are presented. They include behavioural changes for the healthcare institutions and staff in order to increase the odds of achieving a successful outcome for the mother and the neonate in pregnancies with this complication.

**Conclusions:** A summarized version of the recommendations and the evidence for this section is presented. These recommendations are expected to be adopted by the healthcare professionals in charge pregnancy care, in order to reduce pregnancy-related morbidity and mortality in this country.

**Key words:** Clinical practice guideline, evidence-based clinical practice, pregnancy, Premature Rupture of Foetal Membranes, Colombia.

## INTRODUCCIÓN

Entre las infecciones en el embarazo, la ruptura prematura de membranas (RPM) ocupa un lugar relevante. Esta patología complica aproximadamente entre el 8 y el 10 % de todos los embarazos, generando una alta tasa de morbilidad materna y perinatal (1). En la mayoría de los casos, la RPM ocurre en embarazos a término; cuando sucede antes de las 37 semanas de gestación se denomina ruptura prematura de membranas pretérmino, que complica aproximadamente entre 1 a 3 % de todos los embarazos únicos y entre 7 y 20 % de los embarazos gemelares. La RPM es la causa directa de aproximadamente 40 % de todos los partos pretérmino en el mundo, lo cual genera complicaciones y secuelas graves en el neonato (2). El periodo de latencia, el cual es definido como el intervalo de tiempo comprendido entre la ruptura de las membranas y el parto, determina el tipo de complicaciones que se pueden presentar en esta patología, dependiendo de la edad gestacional en que ocurre la ruptura y del manejo instaurado en la gestante (3). Entre las complicaciones maternas se destaca un mayor riesgo de corioamnionitis, el cual predispone a infecciones secundarias y a complicaciones asociadas a la hospitalización, como el tiempo de estancia y la inmovilización, entre otras. En la mayoría de los casos, el diagnóstico correcto de la RPM está basado en una historia clínica bien elaborada, sumada a los hallazgos concordantes del examen físico (2). Aunque es una patología muy frecuente en los servicios obstétricos, el manejo médico aún se basa en un balance entre el riesgo de infección amniótica o fetal y las complicaciones asociadas a la prematuridad. Por tanto, existen controversias respecto a su diagnóstico y al abordaje terapéutico, lo cual genera a su vez disparidades en los beneficios a los pacientes respecto al incremento en la tasa de corioamnionitis, sepsis neonatal e ingreso a la unidad de cuidados intensivos, entre otros (2-4).

La disponibilidad de una GPC para la prevención, detección temprana y tratamiento de las alteraciones del embarazo, parto y puerperio

busca estandarizar el cuidado de la mujer gestante en Colombia, enfatizando la necesidad de la prevención, la detección temprana y el tratamiento oportuno de las alteraciones que afectan la gestación en todos los niveles de atención, con el fin de reducir la morbilidad materna asociada y promoviendo la optimización de la salud y la calidad de la atención médica en todos los niveles de atención obstétrica.

En el presente artículo se presenta una versión abreviada de la información contenida en la GPC de Embarazo y Parto referente a la sección de ruptura prematura de membranas (RPM), mostrando la evidencia relacionada para cada tópico y presentando las recomendaciones elaboradas por el GDG durante el proceso de desarrollo de esta GPC. El grupo desarrollador de la Guía (GDG) elaboró esta GPC durante 2011-2012, acorde con la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano, basándose en la evidencia científica disponible y sumando la participación activa de grupos de pacientes, sociedades científicas y grupos de interés. En particular, la evidencia de esta sección fue adaptada de la GPC “Preterm prelabour rupture of membranes” (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists-2006) (5) y actualizada por medio de procedimientos sistemáticos, tanto para la búsqueda y valoración de la evidencia como para la generación de recomendaciones. El nivel de evidencia y la fuerza de las recomendaciones fueron expresadas por medio del sistema del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). La versión completa de esta GPC (incluida la búsqueda sistemática de información científica y la presentación detallada de la evidencia científica), así como la versión para pacientes y sus anexos, están disponibles para la consulta de los interesados por diferentes medios (físicos y electrónicos) (6, 7).

## RECOMENDACIONES

La nomenclatura para la calificación de las recomendaciones y la calidad de la evidencia está

contenida en las “Guías de práctica clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio: introducción y metodología” (6, 7).

### 1. ¿Cuál es la definición de la ruptura prematura de membranas (RPM)?

La ruptura prematura de membranas (RPM) se define como la pérdida de continuidad de las membranas corioamnióticas que sobreviene con salida de líquido amniótico de más de una hora, previo al inicio del trabajo de parto. La ruptura de las membranas amnióticas ocurre en 10 % de las gestaciones y es responsable del 25 al 30 % de los nacimientos pretérmino (8, 9).

La gestante con RPM requiere de un adecuado manejo y para ello es necesario tener en cuenta el periodo de latencia, entendido como el intervalo entre la ruptura de las membranas y el inicio del trabajo de parto. En la presente guía se denomina RPM prolongada a aquella con un periodo de latencia mayor a 24 horas (10).

El GDG recomienda que la ruptura de membranas se subdivide en dos categorías:

a. **Ruptura prematura de membranas a término:** después de la semana 37 de gestación.

b. **Ruptura prematura de membranas pretérmino:** previo a la semana 37 de gestación. Esta se divide en tres categorías (11):

1. **RPM previable:** corresponde a la ruptura prematura de membranas pretérmino en gestaciones menores a 24 0/7 semanas.
2. **RPM lejos del término:** corresponde a la ruptura prematura de membranas pretérmino en gestaciones entre 24 0/7 y 32 6/7 semanas.
3. **RPM cerca del término:** corresponde a la ruptura prematura de membranas pretérmino en gestaciones de 33 0/7 a 36 6/7 semanas (12).

## 2. ¿Cómo se realiza el diagnóstico clínico de ruptura prematura de membranas?

Se recomienda que el diagnóstico clínico de RPM sea realizado por medio de la historia clínica completa y el examen con espéculo estéril, en el cual se evidencie la salida de líquido a través del canal cervical o la presencia de lagos en el fondo de saco posterior.

B

Un estudio de evaluación de pruebas diagnósticas y una revisión sistemática reportaron que las pruebas de nitracina y de helecho para diagnóstico de RPM obtuvieron una sensibilidad del 90 % y la historia clínica del 90,3 %. El porcentaje de falsos positivos fue de 17 % para la nitracina, de 6 % para la prueba de helecho y de 11,6 % para la historia clínica (13, 14).

II

Un estudio de cohortes reportó que el periodo de latencia entre la ruptura espontánea de membranas y el parto en las pacientes que fueron sometidas a tacto vaginal fue más corto en comparación con el periodo de latencia en las que se realizó solamente especuloscopia ( $p = 0,0001$ ) (15). 2+ El consenso de expertos de la GPC del American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG), consideró que la mayoría de los casos de RPM pueden ser diagnosticados con base en la historia clínica (anamnesis y examen físico) de la paciente. Usualmente, la paciente refiere la salida de un chorro grande de líquido claro por la vagina o una sensación de goteo permanente. El diagnóstico en muchos casos se confirma mediante la visualización con espéculo de la salida de líquido a través del canal cervical o lagos de líquido amniótico en el fondo de saco posterior de la vagina (4).

2+

4

El diagnóstico de RPM debe ser realizado mediante la combinación de la anamnesis con el examen físico (historia clínica). El tacto vaginal debe evitarse hasta que el diagnóstico de RPM se haya

descartado, a menos que haya una fuerte sospecha de que la gestante está en trabajo de parto. El primer paso para hacer el diagnóstico de RPM es realizar una especuloscopia con el fin de evidenciar la salida de líquido a través del orificio cervical o lagos de líquido amniótico en el fondo del saco posterior de la vagina.

## 3. ¿Qué ayudas diagnósticas están recomendadas para el diagnóstico de ruptura prematura de membranas?

Si la sospecha clínica de RPM persiste a pesar de las pruebas clínicas negativas, se recomienda realizar las siguientes pruebas complementarias: cristalización, medición de pH, medición del índice de líquido amniótico por ecografía, amnioinfusión o determinación de microglobulina 1 alfa placentaria.

B

Un estudio de cohorte y una revisión sistemática de tres estudios de cohorte reportaron la capacidad de diferentes pruebas para detectar RPM, así: la toalla absorbente AmnioSense™ obtuvo una sensibilidad de 98 % y una especificidad de 65 %; el pH vaginal  $> 7,2$ : tuvo una sensibilidad = 87,5 y especificidad = 68,1 %. Para ILGFPB-1  $> 25 \mu\text{g/l}$ : sensibilidad = 81 % y especificidad = 71 %. Por último, para AFP  $> 125 \mu\text{g/l}$ : sensibilidad = 100 % y especificidad = 100 % (16, 17).

II

Una revisión sistemática evaluó las características operativas de diferentes pruebas para diagnosticar RPM. Se encontró la mejor sensibilidad con la amnioinfusión con azul de Evans, con la placentar alpha microglobulin-1 (PAMG-1)  $> 5 \text{ ng/mL}$  en vagina y con AmnioSense™ pH  $> 5,2$  (100 %). La mejor especificidad fue para la PAMG-1 (AmniSure™) 5 ng/mL en vagina (100 %), seguida de la cristalización (95,3 %), la combinación de historia clínica + pH + cristalización (95,6 %) y de la combinación de historia clínica + cristalización + azul de Nilo (95,6 %) (14).

II

La evidencia es de baja calidad e indica pocos avances en pruebas de diagnóstico para la RPM. Las nuevas técnicas que involucran marcadores placentarios como la microglobulina-1 alfa placentaria pueden ser herramientas útiles para el diagnóstico de casos no claros de RPM.

**4. ¿Cuáles son los criterios clínicos recomendados para el diagnóstico de corioamnionitis?**

Se recomienda que las mujeres sean vigiladas para detectar los signos de corioamnionitis clínica: fiebre (temperatura mayor de 37,8°C) y al menos uno de los siguientes criterios: taquicardia materna o fetal, dolor uterino, líquido amniótico purulento o leucocitosis.	B
No se recomienda realizar el hisopado o cultivo de secreción vaginal alta cada semana como parte del manejo de la RPM.	B
No se recomienda el cuadro hemático y la proteína C reactiva de rutina para el seguimiento de las gestantes con RPM, ya que no han demostrado utilidad por su baja sensibilidad para el diagnóstico de corioamnionitis.	B
Se recomienda el uso de la cardiotocografía ya que permite documentar taquicardia fetal o la disminución de la variabilidad fetal, las cuales pueden ser usadas para el diagnóstico de corioamnionitis clínica.	B
El perfil biofísico fetal puede ser usado siempre y cuando se tenga en cuenta que tiene un valor limitado para predecir infección fetal.	B

Un estudio de pruebas diagnósticas encontró que la sensibilidad y la tasa de falsos positivos de la

leucocitosis para la detección de corioamnionitis clínica oscilaron entre 29 al 47% y del 5 al 18%, respectivamente (9, 17). La especificidad de la proteína C reactiva osciló entre 38 a 55% (18, 19). El cultivo semanal de hisopados de la vagina no demostró beneficios. Se encontró que en casos de RPM, un cultivo positivo del tracto genital predice solamente el 53% de cultivos positivos de líquido amniótico con una tasa de falsos positivos del 25% (18).

Un estudio de pruebas diagnósticas encontró que las tasas de verdaderos y falsos positivos para predecir corioamnionitis clínica de un perfil biofísico anormal oscilaron entre 30 a 80% y 2 a 9%, respectivamente (20-22). Otros estudios mostraron que el perfil biofísico o el Doppler de la circulación placentaria o fetal no tienen buena capacidad para diferenciar los casos infectados de los no infectados (23, 24). La taquicardia fetal predijo el 20-40% de los casos de infección intrauterina con una tasa de falsos positivos de cerca del 3% (23, 25, 26). La cardiotocografía resultó útil ya que una taquicardia fetal, si está presente, puede representar un signo tardío de infección y frecuentemente es usada en la definición clínica de corioamnionitis.

Una revisión sistemática encontró que con un punto de corte de 20 mg/L, la sensibilidad de la PCR para detectar corioamnionitis osciló entre 50 a 80% y la especificidad entre 55 y 98%. Con un punto de corte de PCR > 30 mg/L, la sensibilidad y especificidad fueron 47 y 90% respectivamente (27).

Un estudio de cohorte encontró que los niveles elevados de PCR (≥ 5 mg/L) se asociaron significativamente con infección neonatal precoz (OR = 14,7; IC 95%: 1,9-112,2), con sensibilidad de 94% y especificidad de 48%. La PCR se asoció con corioamnionitis clínica e histológica con un área bajo la curva ROC de 0,61 (IC 95%: 0,48-0,74) y 0,62 (IC 95%: 0,47-0,74), respectivamente. La PCR obtuvo una sensibilidad de 71% y una especificidad de 47% en la predicción de corioamnionitis clínica; para corioamnionitis histológica obtuvo

II

II

IIb

II

una sensibilidad de 59% y especificidad de 47% (28).

Una revisión sistemática encontró que en la detección de corioamnionitis confirmada histológicamente, la PCR tuvo una sensibilidad, especificidad, falsos positivos y falsos negativos de 72,8, 76,4, 23,6 y 27,2%, respectivamente (29).

Una revisión sistemática concluyó que no es claro que la PCR sea una prueba adecuada para la detección de corioamnionitis (OR de diagnóstico [DOR] = 1,4 a 17,7). La mayoría de los estudios encontraron una sensibilidad entre 50-80% con falsos positivos entre 10 y 30%; el LR<sup>+</sup> osciló desde 1,3 hasta 23, y los LR<sup>-</sup> entre 0,12 hasta 0,91 según el punto de corte seleccionado (entre 5 y 40 mg/l) (30).

La evidencia no apoya el uso de la PCR para el diagnóstico de corioamnionitis en casos de RPM. Con la ayuda de otras pruebas diagnósticas, su valor predictivo puede ser usado en el contexto de situaciones clínicas especiales. Si se desea usar una única muestra de PCR para el diagnóstico de corioamnionitis, lo apropiado sería utilizar puntos corte de al menos 30 mg/l. Para estimaciones serias, niveles > 20 mg/l parecen ser predictores de infección. No hay evidencia de buena calidad que soporte que el uso frecuente del perfil biofísico y del Doppler mejore el resultado del embarazo.

### 5. ¿Está recomendado el uso de la amniocentesis en gestantes con ruptura prematura de membranas?

<p>No se recomienda el uso rutinario de la amniocentesis en pacientes con RPM. La amniocentesis podría ser usada para confirmar la sospecha de infección intraamniótica subclínica o determinar madurez pulmonar en fetos entre las semanas 32 a 34.</p>	<p>B</p>
--	----------

<p>II</p>	<p>Dos estudios de cohorte prospectiva encontraron un 36% de infección intrauterina, muchas de estas fueron subclínicas, diagnosticadas por cultivo de líquido amniótico. La presencia de un cultivo positivo de líquido amniótico acortó el tiempo de latencia de 41 a 9 días (<math>p &lt; 0,0001</math>). En pacientes donde hubo un intervalo mayor entre la RPM y el momento del parto, al igual que en los casos con infección amniótica, los niveles en líquido amniótico de interleucina 18 fueron mayores o iguales a 1,0 ng/mL (<math>p = 0,0028</math>) (31, 32).</p>	<p>2+</p>
-----------	--	-----------

<p>II</p>	<p>La amniocentesis no debe ser utilizada en el manejo de la ruptura de membranas pretérmino en pacientes con menos de 32 semanas de gestación ya que la morbilidad neonatal en este grupo es alta, incluso en la presencia de una relación Lecitina:Esfingomielina (L:S) elevada (33).</p>	<p>1+</p>
-----------	---	-----------

<p>II</p>	<p>En un estudio de cohorte, la morbilidad neonatal y la sepsis neonatal fueron menores en el grupo manejado con amniocentesis (OR = 2,94; IC 95%: 1,68-5,15), así como el promedio de estancia en UCI neonatal (30,6 días vs. 40,2; <math>p = 0,026</math>) y los días de ventilación mecánica (3,31 vs. 5,86; <math>p = 0,088</math>). El promedio del peso al nacer en estos recién nacidos fue mayor (1.802 gramos vs. 1.641 gramos; <math>p = 0,022</math>). En el grupo de amniocentesis se obtuvieron mejores resultados en otros desenlaces neonatales como retinopatía de la prematuridad (8,4% vs. 15,6%; <math>p = 0,051</math>), síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido (31,8% vs. 56,9%; <math>p &lt; 0,0001</math>), sepsis (4,6% vs. 13,2%; <math>p = 0,0071</math>) y morbilidad neonatal compuesta (33,1% vs. 59,9%; <math>p = 0,0001</math>). Se encontró un mayor porcentaje de cesáreas (31,3% vs. 46,6%; <math>p = 0,0073</math>), sufrimiento fetal agudo (7,5% vs. 14,4%; <math>p = 0,058</math>) y edad gestacional al nacimiento (32 semanas vs. 31 semanas; <math>p = 0,011</math>) en este grupo (34).</p>	<p>2++</p>
-----------	--	------------

El consenso de expertos consideró que la amniocentesis tiene el potencial de detectar infecciones subclínicas antes de que aparezcan los signos maternos de corioamnionitis y antes de que se

desencadene la sepsis fetal, permitiendo intervenciones apropiadas, entre ellas, la administración de antibióticos en casos de infección y la inducción del parto dependiendo de la edad gestacional, el manejo expectante en pacientes con cultivo de líquido amniótico negativo y la realización de pruebas diagnósticas que indiquen infección. La amniocentesis está indicada en casos de RPM entre 32 a 34 semanas de gestación para documentar si hay madurez pulmonar.

**6. ¿Cuáles son los criterios recomendados para el diagnóstico de infección intraamniótica en una muestra de líquido amniótico?**

<p>Para el diagnóstico de corioamnionitis en una muestra de líquido amniótico, se sugiere tener en cuenta la combinación de diferentes hallazgos anormales: cultivo positivo, presencia de más de 6 bacterias o leucocitos en la tinción de gram, recuento de leucocitos mayores de 30 mL en líquido amniótico, glucosa menor de 15 mg/dL, niveles de interleucina-6 (mayor de 2,6 ng/mL) o presencia de metaloproteinasa-8 (positiva = mayor de 10 ng/mL).</p>	<p>B</p>
<p>No se recomienda el uso de proteína C reactiva en líquido amniótico para el diagnóstico de corioamnionitis.</p>	<p>A</p>

Un estudio de cohorte encontró que la proporción de pacientes con infección intraamniótica fue de 37,9% y la mediana de concentración de PCR en el fluido vaginal fue mayor en los pacientes con infección intraamniótica que en aquellos con líquido amniótico estéril (901 ng/mL vs. 507 ng/mL; p < 0,001). La mediana de concentración de PCR en el fluido vaginal fue mayor en los fetos con funisitis que en aquellos sin esta (901 ng/mL vs. 487 ng/mL; p < 0,01). Después del ajuste para la edad gestacional, las concentraciones de PCR

2+

> 800 ng/mL en el fluido vaginal se asociaron con la predicción de la infección intraamniótica y funisitis (35).

Dos revisiones sistemáticas encontraron resultados controversiales con respecto a la utilidad de la PCR: tres de los estudios incluidos concluyeron que la PCR es una herramienta útil en el diagnóstico de la corioamnionitis (DOR = 4,2 a 191,6). En otros cinco estudios, la PCR no fue útil en el diagnóstico de la corioamnionitis (DOR = 1,4 a 17,7). Concluyeron que no se puede apoyar el uso de la PCR como un predictor de corioamnionitis o sepsis neonatal después de RPM, ya que se encontraron estimaciones de sensibilidad y especificidad muy variables: entre 37 a 100% y 55 a 100%, respectivamente (36, 37).

Un estudio de casos y controles halló que el 80% de las mujeres tuvieron cultivos negativos de líquido amniótico, con un cultivo positivo de la placenta. El estudio histopatológico de la placenta mostró una exactitud diagnóstica de solo el 58% para infección intraamniótica (38).

Un estudio de pruebas diagnósticas encontró que las pacientes con resultado positivo en la prueba de PTD Check para MMP-8, tuvieron una mayor probabilidad de infección intraamniótica o inflamación (77%) comparado con aquellas que tenían mayor concentración de IL-6 (9%; p < 0,001). También observó una mayor probabilidad de infección comprobada del líquido amniótico (33% vs. 3%; p = 0,001) y mayor probabilidad de presentar resultados adversos comparado con aquellas que tenían un resultado negativo para la prueba PTD Check para MMP-8. Los resultados positivos con la prueba DPT Check para MMP-8 obtuvieron una sensibilidad de 90%, especificidad del 80%, valor predictivo positivo del 77% y un valor predictivo negativo del 92% para la identificación de la infección intraamniótica o inflamación, y fue un predictor independiente de los intervalos del trabajo y el momento del parto (OR = 3,7; IC 95%: 2,4-5,9) y de la morbilidad neonatal (OR = 3,1; IC 95%: 1,2-7,9) (39).

II

2+

II

La evidencia encontrada es de baja calidad y no permite recomendar la MMP-8, la interleucina 6 o la PCR para el diagnóstico de infección intraamniótica. El GDG y el grupo de expertos, recomendó el uso de pruebas en paralelo para el análisis de la muestra de líquido amniótico a fin de establecer el diagnóstico de infección intraamniótica.

**7. ¿En qué grupo de pacientes está recomendada la utilización de corticoides en RPM?**

Se recomienda un único ciclo de corticosteroides para las mujeres embarazadas entre las 24 y 34 semanas de gestación que están en riesgo de parto pretérmino por ruptura prematura de membranas. Los esquemas recomendados de corticoides son: betametasona (12 mg) por vía intramuscular con 24 horas de diferencia por dos dosis o dexametasona (6 mg) por vía intramuscular cada 12 horas por cuatro dosis.	A
Los beneficios neonatales del uso de corticoides se observan aún en niños nacidos en presencia de corioamnionitis.	B

Dos revisiones sistemáticas reportan que los corticosteroides prenatales disminuyeron el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria (RR = 0,56; IC 95 %: 0,46–0,70), de hemorragia intraventricular (RR = 0,47; IC 95 %: 0,31-0,70), de enterocolitis necrotizante (RR = 0,21; IC 95 %: 0,05-0,82) y de muerte neonatal (RR = 0,68; IC 95 %: 0,43-1,07). Los corticoides no aumentaron el riesgo de infección materna (RR = 0,86; IC 95 %: 0,61-1,20) o neonatal (RR = 1,05; IC 95 %: 0,66-1,68) y se asociaron con una reducción global de la mortalidad neonatal (RR = 0,69; IC 95 %: 0,580,81), de la necesidad de admisión a cuidados intensivos (RR = 0,80; IC 95 %: 0,65-0,99) o infecciones sistémicas en las primeras 48 horas de vida (RR = 0,56; IC 95 %: 0,38-0,85) (40, 41).

1++

La Guía de Práctica Clínica No. 7, del Royal College of Obstetricians and Gynecologists, recomienda el uso de corticosteroides en las mujeres con RPM entre las 24 y las 34 semanas de gestación (5). Una revisión sistemática con metaanálisis encontró que en los casos con corioamnionitis histológica, los corticoides prenatales se asociaron con disminución de la mortalidad neonatal (OR = 0,45; IC 95 %: 0,30-0,68), síndrome de dificultad respiratoria (OR = 0,53; IC 95 %: 0,40-0,71), ductus arterioso-persistente (OR = 0,56; IC 95 %: 0,37-0,85), hemorragia intraventricular (OR = 0,35; IC 95 %: 0,18-0,66) y hemorragia intraventricular grave (OR = 0,39; IC 95 %: 0,19-0,82). En los casos con corioamnionitis clínica los corticoides prenatales se asociaron con reducción de hemorragia intraventricular severa (OR = 0,29; IC 95 %: 0,10-0,89) y leucomalacia periventricular (OR = 0,35; IC 95 %: 0,14-0,85). Hubo una tendencia a la disminución de la mortalidad neonatal (OR = 0,77; IC 95 %: 0,36-1,65) y la dificultad respiratoria (OR = 0,73; IC 95 %: 0,48-1,12) (42).

4

2++

La evidencia identificada es de buena calidad, consistente y apunta en la misma dirección a las recomendaciones originales de la guía adaptada que indican el uso de corticosteroides en mujeres con RPM. El uso de un ciclo único de corticosteroides prenatales para acelerar la maduración de los pulmones del feto en las mujeres con riesgo de parto prematuro por ruptura de membranas, debe considerarse de rutina para fetos prematuros desde la viabilidad fetal hasta la semana 34 6/7, con pocas excepciones.

**8. ¿En qué casos se encuentra indicada la dosis de corticoide de rescate en RPM?**

En pacientes con ruptura de membranas, se recomienda una dosis única de rescate de corticosteroides prenatales si la paciente recibió un ciclo completo de corticoides para maduración pulmonar desde hace más de una semana y la edad gestacional actual es menor a 34 semanas.	A
--	---

El consenso de expertos del Comité de Práctica Obstétrica del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología recomienda un único ciclo de corticosteroides para las mujeres embarazadas entre las 24 y 34 semanas de gestación que están en riesgo de parto prematuro dentro de los siguientes siete días. En casos de RPM, recomendaron un ciclo único de corticoides antes de las 32 semanas de la gestación para reducir los riesgos de síndrome de dificultad respiratoria, la mortalidad perinatal y otras morbilidades. El comité consideró que la eficacia del uso de corticosteroides en las 32-33 semanas completas de gestación con RPM pretérmino es incierta, basado en la evidencia disponible a la fecha, pero que el tratamiento podría ser beneficioso, sobre todo si está documentada inmadurez pulmonar. No existen datos respecto a la eficacia de utilizar los corticosteroides antes de la viabilidad, por lo que no los recomendó. El comité consideró un solo curso de rescate de corticosteroides prenatales si el tratamiento previo se dio con más de dos semanas de anterioridad, la edad gestacional actual es menor de 32 6/7 semanas y las mujeres mantienen el riesgo de tener parto en la siguiente semana, pero no recomendó cursos múltiples programados (4).

Un estudio de cohorte reportó que la administración de corticoides de rescate se asoció con una reducción en la frecuencia del síndrome de dificultad respiratoria (OR = 0,44; IC 95 %: 0,2-0,9) y del promedio de días con ventilación mecánica (OR = 0,44; IC 95 %: 0,2-0,8) en comparación con un solo ciclo. Un análisis por regresión logística múltiple confirmó una asociación independiente entre una dosis única de rescate y una reducción en la frecuencia del síndrome de dificultad respiratoria (OR = 0,40; IC 95 %: 0,2-0,9) (43).

Una revisión sistemática encontró que la aplicación de dosis repetidas de corticosteroides prenatales redujo el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria (RR = 0,83; IC 95 %: 0,75-0,91; NNT: 17) y resultados adversos infantiles serios

4 (RR = 0,84; IC 95 %: 0,75-0,94; NNT: 30). El tratamiento con dosis repetidas de corticosteroides se asoció con una reducción del peso medio al nacer (DM = -75,79 g; IC 95 %: -117,63 a -33,96). Sin embargo, los resultados de peso al nacer ajustado para la edad gestacional no difirieron entre los grupos de tratamiento. En el seguimiento de los dos primeros años de los bebés, no hubo diferencias estadísticamente significativas para los niños expuestos a dosis repetidas de corticosteroides prenatales, en comparación con los bebés no expuestos para los resultados primarios (mortalidad total, supervivencia libre de cualquier discapacidad o gran invalidez, discapacidad, o el resultado adverso grave) o en las evaluaciones secundarias de los resultados de crecimiento (44).

Existe evidencia directa de que una dosis simple de rescate con betametasona en mujeres que persistan con riesgo de parto pretérmino siete días o más después de la dosis inicial se asocia con una reducción de la dificultad respiratoria sin incrementar aparentemente la enfermedad infecciosa perinatal. El GDG y el consenso de expertos recogieron estas consideraciones y recomendaron el uso de una dosis de rescate de corticoides en las condiciones señaladas.

### 9. ¿Cuál es el esquema antibiótico y el tiempo de duración recomendado para profilaxis de infección intraamniótica en RPM?

Se sugiere que en pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino, se administre desde el momento del diagnóstico uno de los siguientes esquemas: eritromicina oral sola por 10 días o ampicilina + eritromicina en régimen parenteral y oral combinado por 7 días.

A

2++

1++

Una revisión sistemática encontró que el uso de antibióticos después de RPM se asoció con una

1++

reducción significativa en términos de corioamnionitis (RR = 0,66; IC 95 %: 0,46-0,96) y en el número de bebés que nacieron dentro de las 48 horas después de la ruptura (RR = 0,71; IC 95 %: 0,58-0,87). Se encontró una reducción en infección neonatal (RR = 0,67; IC 95 %: 0,52-0,85), en uso de surfactante (RR = 0,83; IC 95 %: 0,72-0,96) y en oxigenoterapia (RR = 0,88; IC 95 %: 0,81-0,96). La combinación de amoxicilina-ácido clavulánico se asoció con un riesgo mayor de enterocolitis necrotizante (RR = 4,72; IC 95 %: 1,57-14,23) (45).

Un ensayo clínico evaluó la efectividad de dos esquemas antibióticos en casos de RPM: eritromicina 250 mg vía oral cada seis horas vs. clindamicina 600 mg vía intravenosa cada ocho horas. La sepsis perinatal fue más frecuente en el grupo que recibió clindamicina (60 %). La aparición de síndrome de dificultad respiratoria fue similar en ambos grupos (70 y 75 %) pero la aparición de enterocolitis necrotizante fue más frecuente en el grupo de clindamicina (25 y 5 %). Un 5 % de las mujeres que recibieron eritromicina presentaron corioamnionitis vs. 20 % en el grupo de clindamicina. La incidencia de endometritis fue similar en ambos grupos (46).

Una revisión sistemática encontró que el uso de antibióticos redujo la morbilidad infecciosa materna (corioamnionitis o endometritis) (RR = 0,43; IC 95 %: 0,23-0,82; NNT: 25). No se observaron diferencias estadísticamente significativas para los resultados de morbilidad neonatal. Uno de los estudios encontró una reducción en la duración de la estancia neonatal (DM = -0,90; IC 95 %: -1,34 a -0,46) (47).

La evidencia es de buena calidad, mantiene la dirección de la recomendación de la guía original del RCOG y muestra que en pacientes con RPM pretérmino, se encuentran beneficios del uso de antibióticos sobre la morbilidad materna y neonatal,

se retarda el inicio del trabajo de parto y permite el tiempo para la acción de los corticosteroides.

## 10. ¿Cuál es el esquema antibiótico recomendado para tratamiento de corioamnionitis en el escenario de una RPM?

1-	Una vez hecho el diagnóstico de corioamnionitis se recomienda iniciar el tratamiento antibiótico inmediatamente con clindamicina 600 mg IV cada 6 horas + gentamicina 240 mg IV cada 24 horas y desembarazar.	√
	Se recomienda la administración de gentamicina en esquemas de dosis única diaria para el tratamiento de la corioamnionitis clínica.	A

1++ Una revisión sistemática encontró que el tratamiento con antibióticos durante el parto para infección intraamniótica se asoció con una reducción estadísticamente no significativa de la sepsis neonatal (RR = 0,08; IC 95 %: 0,00-1,44) y de la neumonía neonatal (RR = 0,15; IC 95 %: 0,01-2,92) en comparación con el tratamiento dado inmediatamente después del parto. No hubo evidencia para apoyar el uso de antibióticos de mayor espectro que un régimen de ampicilina y gentamicina para el tratamiento de la infección intraamniótica. No hubo diferencias en los resultados de la sepsis neonatal (RR = 2,16; IC 95 %: 0,20-23,21) o muerte neonatal (RR = 0,72; IC 95 %: 0,12-4,16) entre un régimen con y sin actividad anaeróbica. Se encontró una tendencia hacia la disminución en la incidencia de endometritis posparto en las mujeres que recibieron tratamiento con ampicilina, gentamicina y clindamicina, en comparación con solo ampicilina y gentamicina, pero este resultado tampoco fue estadísticamente significativo (RR = 0,54; IC 95 %: 0,19-1,49) (48).

Un ECC evaluó la efectividad de la gentamicina 5,1 mg/kg cada 24 horas + ampicilina 2 g cada 6 horas vs. gentamicina 120 mg, luego 80 mg cada 8 horas + ampicilina 2 g cada 6 horas. La concentración pico de gentamicina fue significativamente superior con la dosis única diaria de gentamicina (18,2 µg/mL vs. 7,1 µg/mL; p = 0,001). La dosis única de gentamicina resultó en niveles séricos fetales similares a los niveles neonatales óptimos. La depuración de la gentamicina en fetos a término fue similar a los valores publicados para neonatos. No se observaron efectos adversos relacionados con las dosis únicas altas. El estudio no tuvo poder suficiente para encontrar diferencias en efectividad de los esquemas de tratamiento (49).

Un ECC comparó dos esquemas de antibióticos: gentamicina 5 mg/kg cada 24 horas + ampicilina 2 g cada 6 horas vs. gentamicina 2 mg/kg, luego 1,5 mg/kg cada 8 horas + ampicilina 2 g cada 6 horas. Las características basales fueron similares en ambos grupos, excepto una mayor duración de la ruptura de membranas en el grupo expuesto a esquema de dosis múltiples (679 ± 514 vs. 469 ± 319 minutos; p = 0,03). El éxito del tratamiento fue similar en ambos grupos (94% gentamicina única diaria vs. 89% cada 8 horas; p = 0,53). No hubo diferencias en la morbilidad materna o neonatal incluyendo hemorragia posparto, estancia hospitalaria, fiebre o desenlaces neonatales como sepsis, estancia en UCI, días de ventilación ni alteraciones en el tamizaje auditivo neonatal (50).

La evidencia demuestra de forma indirecta que el tratamiento antibiótico de la corioamnionitis clínica iniciado antes del parto redujo las complicaciones maternas y neonatales. El cubrimiento con esquemas antibióticos para anaerobios parece disminuir el riesgo de endometritis posparto comparado con otros esquemas de amplio espectro. La evidencia apoya el uso de dosis únicas por día de gentamicina para el tratamiento de la infección materna y fetal.

1+

### 11. ¿Qué medicamento están recomendados para la inducción del parto en manejo no expectante de paciente con RPM sin trabajo de parto?

En pacientes con ruptura prematura de membranas, se recomienda la inducción del trabajo de parto con oxitocina o misoprostol oral a bajas dosis vigilando continuamente la hiperestimulación uterina y el bienestar fetal.

A

No se recomienda el misoprostol vaginal para la inducción del trabajo de parto en pacientes con ruptura prematura de membranas.

√

1++

Una revisión sistemática evaluó la efectividad del misoprostol intravaginal comparado con un catéter transcervical en la inducción del parto. No hubo diferencias significativas en el tiempo medio hasta el parto (1,08 ± 2,19 horas más corto para misoprostol; p = 0,2348); la tasa de cesárea (RR = 0,99; IC 95%: 0,768-1,278) o la tasa de corioamnionitis (RR = 1,13; IC 95%: 0,61-2,08) entre mujeres que recibieron misoprostol comparado con catéter transcervical. Las pacientes que recibieron misoprostol tuvieron mayor riesgo de taquisistolia uterina comparado con las mujeres que recibieron el catéter transcervical (RR = 2,84; IC 95%: 1,39-5,81) (51).

1+

Una revisión sistemática comparó la inducción con oxitocina o prostaglandinas vs. manejo expectante. No hubo diferencias en la vía del nacimiento (RR para cesárea = 0,94; IC 95%: 0,82-1,08. RR para parto vaginal = 0,98; IC 95%: 0,84-1,16). Hubo un menor número de mujeres con corioamnionitis en el grupo de inducción comparado con el manejo expectante (RR = 0,74; IC 95%: 0,56-0,97) o con endometritis (RR = 0,30; IC 95%: 0,12-0,74). No se encontraron diferencias en relación

1++

con la infección neonatal (RR = 0,83; IC 95 %: 0,61-1,12), pero se encontró una frecuencia menor de niños enviados a unidades de cuidado intensivo en el grupo de inducción (RR = 0,72; IC 95 %: 0,57-0,92) (52).

Una revisión sistemática evaluó la efectividad del misoprostol comparada con placebo, manejo expectante u oxitocina en la inducción del parto. El misoprostol, comparado con placebo o manejo expectante, incrementó el parto vaginal ocurrido en menos de 12 horas (RR = 2,71; IC 95 %: 1,87-3,92). El misoprostol fue similar a la oxitocina en relación con el parto vaginal ocurrido antes de 24 horas (RR = 1,07; IC 95 %: 0,88-1,31) y antes de 12 horas (RR = 0,98; IC 95 %: 0,71-1,35). El misoprostol no se asoció con un incremento en el riesgo de taquisistolia, hipertonía o síndrome de hiperestimulación cuando se comparó con la oxitocina y tuvo un riesgo similar de desenlaces adversos maternos y neonatales (53).

Una revisión sistemática evaluó la efectividad del misoprostol oral vs. no tratamiento u otras seis opciones de manejo para la inducción del parto (prostaglandina E2 vaginal, prostaglandina E2 intracervical, oxitocina sola, amniotomía sola, amniotomía más oxitocina y misoprostol vaginal). En el análisis del subgrupo de mujeres con RPM, el parto ocurrió dentro de las 24 horas con el uso de misoprostol oral (RR = 0,16; IC 95 %: 0,05-0,49), se observó una menor tasa de cesáreas en estos casos (RR = 0,61; IC 95 %: 0,41 - 0,93) y menor necesidad de refuerzo con oxitocina (RR = 0,35; IC 95 %: 0,28-0,44). La comparación entre el misoprostol oral y el misoprostol vaginal fue realizada solo en un estudio a mujeres con RPM. No se encontraron diferencias significativas en hiperestimulación uterina con cambios en la frecuencia cardíaca fetal (RR = 1,27; IC 95 %: 0,71-2,29) y realización de cesáreas (RR = 0,97; IC 95 %: 0,49-1,91). Cuando se compararon las dosis de 50 mcg vs. 100 mcg vía oral en mujeres con RPM no hubo diferencias significativas en ninguno de los desenlaces medidos (54).

1+

1++

Una revisión sistemática evaluó la seguridad del uso de misoprostol por vía vaginal en el tercer trimestre para maduración cervical e inducción del parto. Cuando se comparó el uso de misoprostol con placebo para las mujeres con RPM, hubo una diferencia significativa en el parto vaginal que no se logró en las siguientes 24 horas (RR = 0,48; IC 95 %: 0,31-0,73) y en la tasa de cesáreas (RR = 0,58; IC 95 %: 0,36-0,91). Cuando se comparó el misoprostol con prostaglandinas de aplicación vaginal en mujeres con RPM, se encontró un incremento significativo en la hiperestimulación uterina sin cambios en la FCF (RR = 3,84; IC 95 %: 1,93-7,65) y disminución en la necesidad de refuerzo con oxitocina (RR = 0,37; IC 95 %: 0,22-0,64) (55).

1++

La evidencia es consistente en los resultados de la efectividad del misoprostol como agente para la maduración cervical y la inducción del parto en las mujeres en general. Para la inducción del parto en las pacientes con RPM, el GDG y el consenso de expertos consideró que el misoprostol es efectivo para la maduración cervical y la inducción del parto. En las diferentes revisiones, los análisis del subgrupo de mujeres con RPM muestran que el misoprostol es superior a la mayoría de métodos de inducción excepto cuando se compara con la oxitocina. Finalmente, la administración de misoprostol por vía oral parece tener más seguridad que la vía vaginal con dosis menores de 50 mcg.

## 12. ¿En qué grupo de pacientes se encuentra recomendada la amnioinfusión?

No se recomienda la amnioinfusión rutinaria en mujeres con ruptura prematura de membranas.	B
--	---

Una revisión sistemática comparó la amnioinfusión profiláctica con la amnioinfusión terapéutica. No se encontraron diferencias en la necesidad de cesárea (RR = 1,29; IC 95 %: 0,60-2,74). Tampon-

1++

co hubo diferencias en el pH arterial del cordón, refuerzo con oxitocina, neumonía neonatal o endometritis posparto. La amnioinfusión profiláctica se asoció con incremento en la fiebre intraparto (RR = 3,48; IC 95 %: 1,21-10,05) (56).

Una revisión sistemática comparó la amnioinfusión como manejo para la sospecha de compresión del cordón umbilical durante el trabajo de parto vs. no amnioinfusión. La amnioinfusión transcervical se asoció con una disminución de la necesidad de cesárea (RR = 0,62; IC 95 %: 0,46-0,83), de desaceleraciones de la frecuencia cardiaca fetal (RR = 0,53; IC 95 %: 0,38-0,74), de Apgar < 7 a los cinco minutos (RR = 0,47; IC 95 %: 0,30-0,72), de meconio bajo las cuerdas vocales (RR = 0,53; IC 95 %: 0,31-0,92), de endometritis posparto (RR = 0,45; IC 95 %: 0,25-0,81) y de la estancia hospitalaria materna superior a tres días (RR = 0,45; IC 95 %: 0,25-0,78). La amnioinfusión transabdominal mostró tendencias similares (57).

Una revisión sistemática encontró que la amnioinfusión transcervical mejoró el pH de la arteria umbilical al momento del parto (DM = 0,11; IC 95 %: 0,08-0,14) y redujo las desaceleraciones persistentes durante el trabajo de parto (RR = 0,52; IC 95 %: 0,30-0,91). La amnioinfusión transabdominal se asoció con una reducción en la muerte perinatal (RR = 0,30; IC 95 %: 0,14-0,66), en la sepsis neonatal (RR = 0,26; IC 95 %: 0,11-0,61), en la hipoplasia pulmonar (RR = 0,22; IC 95 %: 0,06-0,88) y en la sepsis puerperal (RR = 0,20; IC 95 %: 0,05-0,84). Las mujeres en el grupo de amnioinfusión tuvieron un riesgo menor de iniciar el parto dentro de los siete días de inicio de la RPM (RR = 0,18; IC 95 %: 0,05-0,70) (58).

El GDG y el grupo de expertos en consenso, consideró que se requiere mayor evidencia para recomendar la amnioinfusión rutinaria en la práctica clínica en gestantes con RPM.

### 13. ¿Cuál debe ser el manejo recomendado de la RPM acorde con la edad gestacional?

1++

1++

No se recomienda la administración de tocolíticos en mujeres con RPM en ninguna edad gestacional.	A
Se recomienda considerar la inducción del parto desde la semana 34 de gestación. Cuando se indique el manejo expectante, las gestantes deben ser informadas de un riesgo mayor de corioamnionitis y de la disminución del riesgo de problemas respiratorios en el neonato.	B
En gestaciones entre 32 y 34 semanas, y a falta de disponibilidad de amniocentesis para determinar la maduración pulmonar, se recomienda el manejo expectante activo con un ciclo completo de corticoides, el uso del esquema antibiótico definido y desembarazar electivamente.	√
Para las gestaciones desde la semana 26 hasta la 32, se recomienda realizar manejo expectante con maduración pulmonar, el uso de esquema antibiótico definido y vigilancia estricta hasta encontrar compromiso de la salud materna, signos de infección intrauterina, compromiso del bienestar fetal o confirmación de la madurez pulmonar.	√
En mujeres con ruptura prematura de membranas entre las semanas 24 a 26 de gestación, se sugiere el manejo individualizado de la gestación teniendo en cuenta factores pronósticos como: la edad gestacional al momento de la ruptura, el tiempo de latencia, el peso fetal estimado y la presencia de signos de infección materna o fetal.	C

<p>Se sugiere el desarrollo de estadísticas locales e institucionales para establecer el pronóstico de estas gestaciones según el manejo establecido. El manejo expectante de las gestaciones entre las semanas 24 a 26 en presencia de RPM tiene estimaciones de supervivencia entre 13 a 56 % y hasta un 50 % de riesgo de morbilidad neonatal severa a dos años.</p>	<p>√</p>	
<p>Las opciones de manejo de las pacientes con RPM entre las semanas 24 a 26, y el pronóstico fetal, deben ser discutidas con la gestante y su familia.</p>	<p>√</p>	
<p>Un estudio de serie de casos con RPM entre las semanas 14 y 24 + 6/7 semanas de gestación evaluó, con un seguimiento de 2 años, el resultado en los niños con antecedente de RPM en el segundo trimestre de la gestación. La tasa de supervivencia fue de 45 %. La tasa de supervivencia de los bebés dados de alta hospitalaria fue de 23 %. Se encontró corioamnionitis histológica en el 42 % de los niños que sobrevivieron en comparación con 92 % en los que murieron en el hospital. De los 12 niños sobrevivientes, el 50 % tuvo un resultado neurológico y de desarrollo normal en el seguimiento a los 2 años de edad (59).</p>	<p>3</p>	<p>complicaciones presentaron mayor riesgo de eventos adversos (53,7 % vs. 42,0 %; p = 0,001), mortalidad (1,6 % vs. 0,0 %; p = 0,001), morbilidad respiratoria (32,8 % vs. 26,4 %; p = 0,006), enterocolitis necrotizante (OR = 2,0; IC 95 %: 1,4-2,9), ictericia (OR = 1,5; IC 95 %: 1,2-1,8), hipoglucemia (OR = 3,5; IC 95 %: 2,6-4,6), hipotermia y policitemia (OR = 3,4; IC 95 %: 1,8-6,5). El resultado adverso neonatal fue más frecuente en los casos de periodo de latencia de siete días (OR = 1,7; IC 95 %: 1,1-2,8), oligohidramnios (OR = 2,8; IC 95 %: 1,5-5,3), feto de sexo masculino (OR = 1,7; IC 95 %: 1,1-3,2), y nuliparidad (OR = 3,1; IC 95 %: 1,8-5,5). Los pacientes con índice de líquido amniótico (ILA) menor a 5 cm presentaron una mayor frecuencia de cesárea por pruebas fetales anormales (23 % vs. 2,8 %; p = 0,001). Los pacientes con ILA mayor a 5 tuvieron un aumento significativo en la frecuencia de corioamnionitis clínica (5 [19,2 %] vs. 2 [3 %]; p &lt; 0,001) (61, 62).</p>
<p>En un estudio de serie de casos con RPM antes de la semana 24, se evaluó la supervivencia neonatal sin morbilidades como desenlace. La mediana de edad gestacional al momento de la RPM fue de 21,4 semanas de gestación (desviación estándar [DE] = 14,0-23,9). La edad gestacional media al momento del parto fue de 24,7 semanas (DE = 15,4-34,1); 47 pacientes presentaron muerte fetal intrauterina o en el momento del parto. De 112 recién nacidos ingresados en cuidados intensivos, 56 % sobrevivieron y 27 % no tuvieron morbilidad neonatal mayor (60).</p>	<p>3</p>	<p>En un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico en gestantes con RPM entre las semanas 34 a 36 de gestación, se evaluaron las complicaciones maternas y neonatales en manejo expectante comparado con manejo activo. La incidencia de corioamnionitis clínica fue de 4,8 % en el manejo expectante y 0,9 % en el manejo activo (p = 0,07). La necesidad de oxígeno neonatal a las 24 horas fue mayor en el grupo de manejo activo que en el grupo de manejo expectante (7,0 vs. 1,6 %; p = 0,05). La tasa de hipoglucemia o hipocalcemia fue del 5,6 % en el grupo de manejo expectante vs. el 12,3 % en el grupo de manejo activo (p = 0,07). No hubo muertes neonatales (63).</p>
<p>Dos estudios de cohorte en gestantes con RPM entre las 26 y 34 semanas de gestación reportaron que los neonatos en el grupo de RPM sin</p>	<p>2+</p>	<p>Un estudio de cohorte en mujeres con RPM, evaluó los resultados del manejo expectante con RPM antes de la semana 34 (en ausencia de actividad uterina, corioamnionitis y compromiso fetal). Se administraron antibióticos profilácticos y betametasona para embarazos menores a 32 semanas. Se encontró que la mortalidad neonatal fue menor en los hijos de mujeres con RPM y edad gestacional</p>

mayor a 28 semanas (46,6% vs. 2%;  $p < 0,05$ ). La morbilidad neonatal, al igual que la estancia hospitalaria materna y neonatal, fueron mayores en el grupo con partos antes de la semana 34 o menor, comparados con las mujeres con embarazos antes de la semana 36 ( $5,2 \pm 6,8$  días vs.  $2,6 \pm 1,6$  días;  $p < 0,006$ ) (64).

Un ECC comparó el uso de la indometacina vs. placebo durante 48 horas en mujeres con RPM entre las semanas 24 y 32 de gestación. No hubo diferencias en la proporción de mujeres cuyo embarazo duró más de 48 horas (56% vs. 44%) o en el periodo de latencia. No se encontraron diferencias en desenlaces como: corioamnionitis o endometritis, síndrome de dificultad respiratoria neonatal, hemorragia intraventricular, enterocolitis, necrotizante, retinopatía de la prematuridad o muerte (65).

Un ECC que comparó el uso de misoprostol con el manejo expectante en mujeres con RPM en la semana 37 o más, encontró que el grupo con misoprostol tuvo un periodo de latencia más corto (10-12 h vs. 20-24 h), menor frecuencia de cesáreas, menos casos de corioamnionitis (3% vs. 7,8%) y de fiebre posparto (1% vs. 1,8%). Hubo un ligero aumento en las complicaciones maternas en el grupo de manejo expectante, pero sin relación con la morbilidad materna a largo plazo. No hubo diferencias en morbilidad y mortalidad neonatal (66).

Un estudio de cohorte en casos de RPM entre las semanas 34 a 36, comparó el manejo activo con oxitocina en mujeres con cuello maduro o manejo con misoprostol en mujeres con cuello inmaduro vs. manejo expectante. La incidencia de corioamnionitis clínica fue 4,8% en el grupo de manejo expectante y 0,9% en el grupo de manejo activo ( $p = 0,07$ ). La necesidad de oxígeno neonatal en 24 horas fue mayor en el grupo de manejo activo que en el de manejo expectante (7% vs. 1,6%;  $p = 0,05$ ). La frecuencia de hipoglicemia o hipocalcemia fue de 5,6% en el manejo expectante y 12,3% en el manejo activo ( $p = 0,07$ ) (67).

Una revisión narrativa sugiere que el manejo expectante es adecuado para las mujeres con edad gestacional menor de 34 semanas y no menor de la semana 24. Después de la semana 34 el manejo expectante parece no brindar ningún beneficio; por el contrario, puede incrementar el riesgo de corioamnionitis e infección neonatal (68).

- 1+ Una revisión sistemática encontró que el uso de tocolíticos no se asoció con la mortalidad perinatal en mujeres con RPM (RR = 1,67; IC 95%: 0,85-3,29), pero se asoció con una latencia más larga (DM = 73,12 horas; IC 95%: 20,21-126,03), un menor número de nacimientos dentro de las 48 horas (RR = 0,55; IC 95%: 0,32-0,95), un mayor número de niños con Apgar menor de 7 a los 5 minutos (RR = 6,05; IC 95%: 1,65-22,23) y con un incremento de la necesidad de ventilación neonatal (RR = 2,46; IC 95%: 1,14-5,34).
- 1+ Para pacientes con RPM antes de la semana 34, hubo un incremento significativo en el riesgo de corioamnionitis en las mujeres que recibieron tocolisis (69).

Una serie retrospectiva de casos examinó los desenlaces neonatales de la RPM entre las semanas 32 y 36 de gestación, encontrando que la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria y la estancia hospitalaria se redujeron en infantes nacidos después de la semana 34 de gestación (70).

- 3 Una revisión sistemática de mujeres con RPM antes de la semana 37 de gestación, evaluó el parto temprano comparado con el manejo expectante en los desenlaces maternos y neonatales. No se identificaron diferencias en el desenlace primario de sepsis neonatal (RR = 0,98; IC 95%: 0,74-1,29). El parto temprano incrementó la incidencia de cesárea (RR = 1,51; IC 95%: 1,08-2,10). No se encontraron diferencias en relación con la mortalidad perinatal (RR = 0,98; IC 95%: 0,41-2,36), la muerte intrauterina (RR = 0,26; IC 95%: 0,04-1,52), la muerte neonatal (RR = 1,59; IC 95%: 0,61-4,16), la morbilidad neonatal incluyendo hemorragia cerebro-ventricular (RR = 1,90; IC 95%: 0,52-6,92), enterocolitis ne-

crotizante (RR = 0,58; IC 95 %: 0,08-4,08) o la duración de la hospitalización neonatal (DM = -0,33 días; IC 95 %: -1,06 a 0,40 días). En relación con los desenlaces maternos, se encontró que el parto temprano incrementó la endometritis (RR = 2,32; IC 95 %: 1,33-4,07), pero no tuvo efectos sobre la corioamnionitis (RR = 0,44; IC 95 %: 0,17-1,14). También se encontró una reducción significativa del parto temprano sobre la duración de la estancia hospitalaria materna (DM = -1,13 días; IC 95 %: -1,75 a -0,51 días) (71).

La evidencia, de moderada calidad, muestra que el manejo expectante por encima de la semana 34, parece disminuir la aparición de complicaciones neonatales. Durante el manejo expectante, las pacientes deben ser vigiladas para identificar complicaciones como desprendimiento de la placenta, infección, el inicio del trabajo de parto o el deterioro del bienestar fetal. Un manejo expectante puede asociarse con un incremento en la tasa de corioamnionitis clínica y puede ser más benéfico para los neonatos debido a que se disminuyen los riesgos de morbilidad asociados a la prematuridad. La edad gestacional específica cuando los beneficios superan los riesgos, tanto para la madre como para el bebé, parece estar después de la semana 34 de gestación. Hasta la fecha, todos los ensayos clínicos han tenido debilidades metodológicas y poco poder para detectar medidas con mejoras significativas de la morbilidad materna e infantil. No hay suficiente evidencia para soportar la terapia tocolítica en mujeres con ruptura prematura de membranas, pues hubo un incremento en la corioamnionitis materna sin beneficios significativos para el bebé. Por estas razones, el GDG, en conjunto con el consenso de expertos, sugirió el manejo individualizado de cada caso, en especial en las gestaciones menores a 26 semanas.

#### 14. ¿Cuáles son las recomendaciones para la profilaxis de estreptococo del grupo B?

Se recomienda administrar profilaxis antibiótica para EGB a todas las mujeres con RPM que hayan iniciado el trabajo de parto, excepto a aquellas con cultivos negativos para EGB en las 5 semanas previas.	D
Se recomienda realizar cultivos y administrar profilaxis antibiótica para EGB a todas las mujeres con RPM pretérmino que no tengan resultados de tamización.	D
Se recomienda administrar penicilina G 5.000.000 IV dosis inicial, seguida de 2,5-3.000.000 unidades IV cada 4 horas hasta el parto, o ampicilina 2 g IV dosis inicial, seguida por 1 g IV cada 4 horas hasta el parto, en pacientes portadoras de EGB.	B
En casos de alergia documentada a la penicilina sin reacciones severas, se recomienda cefazolina 2 g IV dosis inicial, seguida de 1 g IV cada 8 horas hasta el parto.	C
En pacientes con reacciones severas de alergia a la penicilina o cefalosporinas (historial de anafilaxis, angioedema, depresión respiratoria o urticaria severa), se recomienda clindamicina 600 mg IV cada 6 horas hasta el parto, previo estudio de sensibilidad; en caso de resistencia del EGB a la clindamicina, se recomienda vancomicina 1 g IV cada 12 horas hasta el parto.	C

Una serie de casos con 40 mujeres reportó que la profilaxis prenatal con penicilina oral no redujo la probabilidad de colonización por estreptococo del grupo B al momento del parto y, por ende, no estaría indicada en esta situación (72).

Un estudio prospectivo evaluó la presencia de bacteriuria en el embarazo; 46 pacientes (8%) presentaron bacteriuria, incluyendo 14 con in-

3

2-

fección por estreptococo del grupo B. Dos embarazos tuvieron como desenlace la muerte fetal intrauterina y un neonato desarrolló sepsis por estreptococo del grupo B. Las tres complicaciones se presentaron entre las 14 mujeres con bacteriuria por estreptococo. El estudio reveló que la bacteriuria por estreptococo del grupo B es más frecuente en el embarazo. En términos de riesgo de infección perinatal, la realización de la detección de bacteriuria por estreptococo del grupo B cerca del momento del parto puede ser más significativa que estudios realizados en otro momento de la gestación (73).

Un estudio de cohorte encontró que si se administra profilaxis con ampicilina durante menos de 1 hora previo al parto, la transmisión vertical de la infección por estreptococo del grupo B es de 46%. Si se administra entre 1-2 horas la transmisión vertical es de 29%, entre 2-4 horas de 2,9% y si se administró por un periodo mayor a 4 horas es de 1,2% (74).

Un estudio de casos y controles concluyó que con el fin de optimizar la eficacia de la profilaxis, la primera dosis debería ser administrada al menos dos horas previas al nacimiento (89% vs. 71%; IC 95%: 70-96) (74, 75).

Una revisión sistemática encontró que la prevalencia de colonización por EGB varió de 6 a 29%, con una media de 18% en el periodo antenatal y 6 a 28% al momento del parto (media del 20%). El valor predictivo positivo (VPP) de los cultivos para EGB fue de 43 a 100% (media de 69%) y el valor predictivo negativo (VPN) fue de 80 a 100% (media de 94%). El VPP se correlacionó positivamente con la edad gestacional a la cual se tomaron las muestras. Los resultados del grupo B muestran que el VPP disminuyó cuando el intervalo entre el cultivo antenatal y el parto fue mayor a 6 semanas (76).

Una revisión sistemática mostró que la profilaxis antibiótica intraparto no disminuyó la incidencia de mortalidad por cualquier causa ni la mortalidad por infección por estreptococo del grupo B. Se encontró una reducción significativa en la

incidencia de infección temprana por EGB (RR = 0,17; IC 95%: 0,04-0,74; NNT: 25). Se comparó ampicilina vs. penicilina sin encontrar diferencias significativas en los desenlaces neonatales o maternos (77).

Una revisión sistemática encontró que en comparación con el placebo, el lavado con clorhexidina se asoció con una disminución de la colonización neonatal con EGB dentro de los primeros siete días (RR = 0,72; IC 95%: 0,56-0,91; NNT: 4-20, asumiendo un 58% de colonización en el grupo control) (78).

En una serie de casos de mujeres a término con indicación de cesárea electiva y membranas intactas, se les administró cefazolina (1 g) IV en 5 intervalos de tiempo (0,5, 1, 2, 4 y 6 h). Se tomaron muestras sanguíneas, de sangre del cordón y de líquido amniótico al momento del parto. Se midió la concentración del antibiótico por cromatografía líquida. Los resultados mostraron que todas las muestras maternas y de cordón, a excepción de una, tuvieron niveles de cefazolina superiores a la concentración inhibitoria mínima (CIM) = 90 para EGB. En las muestras de líquido amniótico todas las muestras, a excepción de dos, tuvieron similares concentraciones (79).

Una serie de casos de mujeres con indicación para cesárea electiva sin complicaciones del trabajo de parto recibieron vancomicina 1 g IV en cuatro intervalos de tiempo diferentes. Se tomaron muestras de sangre fetal y cordón para medir las concentraciones del antibiótico. Las concentraciones del antibiótico en sangre materna variaron desde 2,6 a 19,8 mcg/mL, y en cordón entre 2,8 a 9,4 mcg/mL, siendo estas suficientes para la prevención de EGB (80).

Una serie de casos evaluó el papel de la clindamicina para profilaxis de EGB o endocarditis entre 2005 y 2007. Se obtuvieron muestras maternas y fetales sanguíneas para los análisis. Se analizaron las concentraciones de clindamicina por medio de un modelo de efectos fijos no-lineal. Los datos sugieren que las concentraciones de clindamicina

		1-
2+		3
3		3
1a		3
1+		3

resultantes no son las adecuadas para la prevención de EGB (81).

Un consenso de expertos indicó que el parto pretérmino es un importante factor de riesgo para las infecciones por EGB y, además, el estatus de colonización es desconocido al momento de la admisión. Por ende, si el inicio del trabajo de parto ocurre previo a la semana 37, se debe realizar tamizaje para EGB e iniciar tratamiento profiláctico mientras se obtienen los resultados (82).

El GDG, junto al grupo de expertos en consenso, mantuvo las recomendaciones de la guía original del RCOG para la prevención de la sepsis neonatal temprana asociada al EGB, basada en profilaxis antibiótica intraparto, en paciente con RPM y estado de colonización vaginal o rectal desconocido.

### 15. ¿Está recomendado el esquema de sulfato de magnesio para neuroprotección en parto pretérmino asociado a RPM?

Se recomienda el uso de sulfato de magnesio como neuroprotección fetal en mujeres con alto riesgo de parto pretérmino menor a 32 semanas de gestación.

A

Una revisión sistemática encontró que el uso antenatal de sulfato de magnesio no tuvo un efecto en la mortalidad perinatal (fetal, natal o posnatal) (RR = 1,04; IC 95 %: 0,92-1,17). Se halló una reducción en el riesgo de parálisis cerebral (RR = 0,71; IC 95 %: 0,55-0,91) y específicamente en el riesgo de parálisis cerebral severa (RR = 0,64; IC 95 %: 0,44-0,92) (83).

1++

Evidencia de buena calidad permite recomendar el uso de sulfato de magnesio para la neuroprotección fetal en mujeres con amenaza o riesgo inminente de parto pretérmino, antes de las 32 semanas de gestación. Dicha evidencia se sustenta en una reducción observada del riesgo de parálisis

cerebral en los dos años siguientes al nacimiento, de alrededor de un 30 %.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

El trabajo científico de investigación, así como la elaboración de las recomendaciones incluidas en el presente documento, fueron realizados de manera independiente por el Grupo Desarrollador de Guías (GDG) de la Universidad Nacional de Colombia. Todos los miembros del GDG, así como las personas que han participado tanto en la colaboración experta como en la revisión externa, realizaron declaración de conflictos de interés previo a su participación.

Este artículo hace parte de un grupo de 25 GPC basadas en la evidencia que incorporan consideraciones económicas y de implementabilidad en el contexto del Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (SGSSS), y que se desarrollaron por iniciativa del Ministerio de Salud y Protección Social y el Departamento de Ciencia, Tecnología e Innovación – COLCIENCIAS, en temas prioritarios y de alta prevalencia en el país, mediante contrato otorgado a la Universidad Nacional de Colombia en el año 2010. Código ISBN 978-958-8858-29-8.

La nomenclatura para la calificación de las recomendaciones y la calidad de la evidencia está contenida en las “Guías de práctica clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio: introducción y metodología”. Publicado en el año 2013, en esta revista, (84).

## ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA

Las recomendaciones de esta Guía deben actualizarse en los próximos tres años a partir de su expedición o previamente en caso de disponer de nuevas evidencias que modifiquen de manera significativa las recomendaciones aquí anotadas.

## FUENTES DE FINANCIACIÓN

Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia – Departamento de Ciencia, Tecnología e Innovación (COLCIENCIAS).

## REPRESENTANTES DEL GRUPO DESARROLLADOR DE LA GUÍA - UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA - ALIANZA CINETS\*

Jairo Amaya Guño, MD. Médico cirujano; Especialista en Obstetricia y Ginecología. Profesor Asociado, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad Nacional de Colombia y Profesor asistente, Fundación Universitaria San Martín. Bogotá (Colombia). jaamayagu@unal.edu.co

Jorge Andrés Rubio-Romero, MD, MSc, FACOG. Médico cirujano; Especialista en Obstetricia y Ginecología. Profesor Asociado, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá (Colombia).

Leonardo Arévalo Mora, MD, MSc. Médico Cirujano; médico experto en VIH, Servicios de Salud Suramericana. Estudiante de Maestría en Salud Sexual y Reproductiva. Bogotá (Colombia).

John Henry Osorio Castaño, Enfermero, MSc. Especialista en Gerencia de IPS; Magíster en Epidemiología. Bogotá (Colombia).

Francisco Edna Estrada, MD. Médico Cirujano; Especialista en Obstetricia y Ginecología. Vocal de la Junta Directiva de la Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología. Bogotá (Colombia).

Martha Patricia Ospino Guzmán, MD, MSc. Médica Cirujana; Especialista en Epidemiología. Estudiante de Maestría en Salud Sexual y Reproductiva. Integrante del grupo de investigación de Salud Sexual y Reproductiva de la Universidad Nacional de Colombia. Bogotá (Colombia).

Mónica Ballesteros Silva, MD, MSc, PhD(c). Médica Cirujana; Especialista en Epidemiología; Máster en Epidemiología Clínica; Máster en Salud Pública, PhD (c) en Pediatría, Obstetricia y Ginecología, Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Autónoma de Barcelona (España).

Ingrid Arévalo-Rodríguez, MSc, PhD(c). Epidemióloga Clínica, Universidad Nacional de Colombia; PhD (c) en Pediatría, Obstetricia y Ginecología, Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Autónoma de Barcelona (España). Coordinadora General de Epidemiología Clínica de la Guía; instructor asociado, División de Investigaciones,

Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José-Hospital Infantil de San José. Bogotá (Colombia).

Pio Iván Gómez Sánchez MD, MSc, FACOG. Médico Cirujano; Especialista en Obstetricia y Ginecología, y Epidemiología; Magíster en Salud Sexual y Reproductiva. Feedback Editor del Grupo Cochrane de Infecciones de Transmisión Sexual; Director del Grupo de Investigación en Salud Sexual y Reproductiva de la Facultad de Medicina; Profesor Titular, Universidad Nacional de Colombia. Líder general de la GPC. Bogotá (Colombia).

## RECONOCIMIENTO A INSTITUCIONES PARTICIPANTES

Las siguientes instituciones participaron en los consensos de expertos o reuniones de socialización de la GPC para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio: Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología (FECOLSO), Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación (SCARE), Asociación Colombiana de Facultades de Medicina (ASCOFAME), Asociación Colombiana de Facultades de Enfermería (ACOFAEN), Asociación Colombiana de Empresas de Medicina Integral (ACEMI), Academia Nacional de Medicina, Colegio Médico Colombiano, Asociación Colombiana de Hospitales y Clínicas, Instituto Nacional de Salud, CAFAM IPS, Centro Médico Imbanaco, Clínica de Occidente, Clínica de la Mujer, Clínica del Norte, Clínica Materno Infantil Farallones, Clínica el Rosario, Clínica el Prado, Fundación Cardioinfantil, Fundación Valle de Lili, Fundación Santafé de Bogotá, Hospital Militar Central, Hospital de San José, Hospital Simón Bolívar, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Universidad de Antioquia, Universidad del Quindío, Universidad Libre, Universidad Sur colombiana.

## REFERENCIAS

1. Merenstein GB, Weisman LE. Premature rupture of the membranes: neonatal consequences. *Semin Perinatol.* 1996;20:375-80. Epub 1996/10/01.
2. Di Renzo GC RL, Facchinetti F, Antsaklis A, Breborowicz G, Gratacos E, Cabero Roura L, 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.

- The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet. 2011;24:659-67.
3. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2005;32:411-28. Epub 2005/08/30.
  4. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2007;109:1007-19. Epub 2007/04/03.
  5. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Preterm Prelabour Rupture of Membranes. Dublin, Ireland; 2006 [Visitado 2011 Jun 1]. Disponible en: <http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/preterm-prelabour-rupture-membranes-green-top-44>.
  6. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias. Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio. Versión completa. Bogotá: Alianza CINETS; 2013. Disponible en: [http://www.guiascolcienciasminproteccionsocialalianzacinets.org/index.php?option=com\\_wrapper&view=wrapper&Itemid=552](http://www.guiascolcienciasminproteccionsocialalianzacinets.org/index.php?option=com_wrapper&view=wrapper&Itemid=552).
  7. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias. Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio. Versión para pacientes. Bogotá: Alianza CINETS; 2013. Disponible en: [http://www.guiascolcienciasminproteccionsocialalianzacinets.org/index.php?option=com\\_wrapper&view=wrapper&Itemid=552](http://www.guiascolcienciasminproteccionsocialalianzacinets.org/index.php?option=com_wrapper&view=wrapper&Itemid=552).
  8. DeFranco E AK, Heyl PS. Preterm Labor, Premature Rupture of Membranes, and Cervical Insufficiency. En: Evans, AT. *Manual of Obstetrics.* 7a. ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 141-5.
  9. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol.* 2003;101:178-93. Epub 2003/01/09.
  10. Amaya J, Gaitan MA. Ruptura prematura de membranas. En: Parra M, Angel E, editores. *Obstetricia Integral Siglo XXI.* Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2011. p. 122-46.
  11. Canavan TP, Simhan HN, Caritis S. An evidence-based approach to the evaluation and treatment of premature rupture of membranes: Part I. *Obstet Gynecol Surv.* 2004;59:669-77. Epub 2004/08/27.
  12. Santolaya-Forgas J, Espinoza J, Erez O, Friel LA, Kusanovic JP, et al. B-SRe. Prelabor Rupture of the Membranes. En: *Clinical Obstetrics: The Fetus & Mother.* 3a ed. Blackwell Publishing; 2007. p. 1130-88.
  13. Friedman ML, McElin TW. Diagnosis of ruptured fetal membranes. Clinical study and review of the literature. *Am J Obstet Gynecol.* 1969;104:544-50. Epub 1969/06/15.
  14. 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;32:561-9. Epub 2010/06/24.
  15. 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;80:630-4. Epub 1992/10/01.
  16. Mulhair L, Carter J, Poston L, Seed P, Briley A. Prospective cohort study investigating the reliability of the AmnioSense method for detection of spontaneous rupture of membranes. *BJOG.* 2009;116:313-8. Epub 2008/07/26.
  17. van der Ham DP, van Melick MJ, Smits L, Nijhuis JG, Weiner CP, van Beek JH, et al. Methods for the diagnosis of rupture of the fetal membranes in equivocal cases: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;157:123-7. Epub 2011/04/13.
  18. Carroll SG, Papaioannou S, Ntumazah IL, Philpott-Howard J, Nicolaidis KH. Lower genital tract swabs in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabour rupture of the membranes. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103:54-9. Epub 1996/01/01.
  19. Yucel N, Yucel O, Yekeler H. The relationship between umbilical artery Doppler findings, fetal biophysical

- score and placental inflammation in cases of premature rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1997;76:532-5. Epub 1997/07/01.
20. Vintzileos AM, Campbell WA, Nochimson DJ, Weinbaum PJ, Mirochnick MH, Escoto DT. Fetal biophysical profile versus amniocentesis in predicting infection in preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol.* 1986;68:488-94. Epub 1986/10/01.
  21. Goldstein I, Romero R, Merrill S, Wan M, O'Connor TZ, Mazor M, et al. Fetal body and breathing movements as predictors of intraamniotic infection in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;159:363-8. Epub 1988/08/01.
  22. Roussis P, Rosemond RL, Glass C, Boehm FH. Preterm premature rupture of membranes: detection of infection. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(4 Pt 1):1099-104. Epub 1991/10/01.
  23. Carroll SG, Papaioannou S, Nicolaides KH. Assessment of fetal activity and amniotic fluid volume in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabor amniorrhexis. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:1427-35. Epub 1995/05/01.
  24. Carroll SG, Papaioannou S, Nicolaides KH. Doppler studies of the placental and fetal circulation in pregnancies with preterm prelabor amniorrhexis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;5:184-8. Epub 1995/03/01.
  25. Ismail MA, Zinaman MJ, Lowensohn RI, Moawad AH. The significance of C-reactive protein levels in women with premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151:541-4. Epub 1985/02/15.
  26. Ferguson MG, Rhodes PG, Morrison JC, Puckett CM. Clinical amniotic fluid infection and its effect on the neonate. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151:1058-61. Epub 1985/04/15.
  27. van de Laar R, van der Ham DP, Oei SG, Willekes C, Weiner CP, Mol BW. Accuracy of C-reactive protein determination in predicting chorioamnionitis and neonatal infection in pregnant women with premature rupture of membranes: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;147:124-9. Epub 2009/10/13.
  28. Popowski T, Goffinet F, Maillard F, Schmitz T, Leroy S, Kayem G. Maternal markers for detecting early-onset neonatal infection and chorioamnionitis in cases of premature rupture of membranes at or after 34 weeks of gestation: a two-center prospective study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2011;11:26. Epub 2011/04/08.
  29. Wiwanitkit V. Maternal C-reactive protein for detection of chorioamnionitis: an appraisal. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2005;13:179-81. Epub 2005/08/30.
  30. Trochez-Martinez RD, Smith P, Lamont RF. Use of C-reactive protein as a predictor of chorioamnionitis in preterm prelabour rupture of membranes: a systematic review. *BJOG.* 2007;114:796-801. Epub 2007/06/15.
  31. Carroll SG, Ville Y, Greenough A, Gamsu H, Patel B, Philpott-Howard J, et al. Preterm prelabour amniorrhexis: intrauterine infection and interval between membrane rupture and delivery. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995;72:F43-6. Epub 1995/01/01.
  32. Jacobsson B, Holst RM, Mattsby-Baltzer I, Nikolaitchouk N, Wennerholm UB, Hagberg H. Interleukin-18 in cervical mucus and amniotic fluid: relationship to microbial invasion of the amniotic fluid, intra-amniotic inflammation and preterm delivery. *BJOG.* 2003;110:598-603. Epub 2003/06/12.
  33. Cotton DB, Gonik B, Bottoms SF. Conservative versus aggressive management of preterm rupture of membranes. A randomized trial of amniocentesis. *Am J Perinatol.* 1984;1:322-4. Epub 1984/07/01.
  34. Porreco RP, Heyborne KD, Shapiro H. Amniocentesis in the management of preterm premature rupture of the membranes: a retrospective cohort analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008;21:573-9. Epub 2008/07/09.
  35. Di Naro E, Raio L, Romano F, Mueller M, Mcdougall J, Cicinelli E. C-reactive protein in vaginal fluid of patients with preterm premature rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82:1072-9.
  36. Trochez-Martinez R, Lamont R. Use of C-reactive protein as a predictor of chorioamnionitis in preterm prelabour rupture of membranes: a systematic review. *BJOG.* 2007;114:796-801.

37. van de Laar R, Oei SG, Willekes C, Weiner P, Mol B. Accuracy of C-reactive protein determination in predicting chorioamnionitis and neonatal infection in pregnant women with premature rupture of membranes: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;147:124-9.
38. Pettker M, Magloire L, Sfakianaki A, Hamar B, Buhimschi, C. Value of Placental Microbial Evaluation in Diagnosing Intra-amniotic Infection. *Obstet Gynecol.* 2007;109:739-49.
39. Kim KW, Romero R, Park HS, Park CW, Shim SS, Jun JK, et al. 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;197:292 e1-5. Epub 2007/09/11.
40. 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;184:131-9. Epub 2001/02/15.
41. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(3):CD004454. Epub 2006/07/21.
42. Been JV, Degraeuwe PL, Kramer BW, Zimmermann LJ. Antenatal steroids and neonatal outcome after chorioamnionitis: a meta-analysis. *BJOG.* 2011;118:113-22. Epub 2010/11/09.
43. Vermillion ST, Bland ML, Soper DE. Effectiveness of a rescue dose of antenatal betamethasone after an initial single course. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(5):1086-9. Epub 2001/11/22.
44. 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.* 2011(6):CD003935. Epub 2011/06/17.
45. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(8):CD001058.
46. Yudin MH, van Schalkwyk J, van Eyk N, Boucher M, Castillo E, Cormier B, et al. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009;31:863-7, 8-74. Epub 2009/11/28.
47. Flenady V, King JF. Antibiotics for prelabour rupture of membranes at or near term. *Cochrane.* 2011(2). DOI: 10.1002/14651858.CD001807.pub2
48. Hopkins L, Smaill F. Antibiotic regimens for management of intraamniotic infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(3):CD003254. Epub 2002/07/26.
49. Locksmith GJ, Chin A, Vu T, Shattuck KE, Hankins GD. High compared with standard gentamicin dosing for chorioamnionitis: a comparison of maternal and fetal serum drug levels. *Obstet Gynecol.* 2005;105:473-9. Epub 2005/03/02.
50. Lyell DJ, Pullen K, Fuh K, Zamah AM, Caughey AB, Benitz W, et al. Daily compared with 8-hour gentamicin for the treatment of intrapartum chorioamnionitis: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2010;115(2 Pt 1):344-9. Epub 2010/01/23.
51. Fox NS, Saltzman DH, Roman AS, Klausner CK, Moshier E, Rebarber A. Intravaginal misoprostol versus Foley catheter for labour induction: a meta-analysis. *BJOG.* 2011;118:647-54. Epub 2011/02/22.
52. 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(1):CD005302. Epub 2006/01/27.
53. Lin MG, Nuthalapaty FS, Carver AR, Case AS, Ramsey PS. Misoprostol for labor induction in women with term premature rupture of membranes: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2005;106:593-601. Epub 2005/09/02.
54. Alfirevic Z, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(2):CD001338. Epub 2006/04/21.
55. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM, Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(10):CD000941. Epub 2010/10/12.
56. Hofmeyr GJ. Prophylactic versus therapeutic amnioinfusion for oligohydramnios in labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(2):CD000176.

57. Hofmeyr GJ. Amnioinfusion for umbilical cord compression in labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(2):CD000013. Epub 2000/05/05.
58. Hofmeyr GJ. Amnioinfusion for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(2):CD000942. Epub 2000/05/05.
59. Pristaux G, Bauer M, Maurer-Fellbaum U, Rotky-Fast C, Bader AA, Haas J, et al. Neonatal outcome and two-year follow-up after expectant management of second trimester rupture of membranes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;101:264-8. doi: 10.1016/j.ijgo.2007.12.007. Epub 2008 Mar 4.
60. Manuck T, Esplin S, Stoddard G, Varner M, Silver R. Outcomes of Expectantly Managed Preterm Premature Rupture of Membranes Occurring Before 24 Weeks of Gestation. *Obstet Gynecol.* 2009;114: 29-37.
61. Melamed N, Pardo J, Chen R, Hadar E, Hod M, Yogev Y. Expectant management of preterm premature rupture of membranes: is it all about gestational age? *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204:48.e1-8.
62. Bornha S, Khazardoost S, Hantoushzadeh S. Perinatal outcome in preterm premature rupture of membranes with Amniotic fluid index < 5 (AFI < 5). *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2004;4:15.
63. Kayem G, Goffinet F, Cabrol D, Haddad B. Active versus expectant management for preterm prelabor rupture of membranes at 34-36 weeks of completed gestation: comparison of maternal and neonatal outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89:776-81.
64. Lieman J, Carlo W, Ramsey P. Preterm Premature Rupture of Membranes: Is There an Optimal Gestational Age for Delivery? *Obstet Gynecol.* 2005;105:12-7.
65. Shrivastava V, Ehsanipoor R, Lee RM, Chan K, Gaylean A, Garite T, et al. 165: Randomized double-blinded trial of indomethacin tocolysis versus expectant management in patients with premature rupture of membranes at 24-32 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:S59.
66. Javaid MK, Hassan S, Tahira T. Management pre labour rupture of the membranes at term; induction of labor compared with expectant. *Professional Medical Journal.* 2008;15:216-9.
67. Kayem G, Bernier-Dupreelle A, Goffinet F, Cabrol D, Haddad B. Active versus expectant management for preterm prelabor rupture of membranes at 34-36 weeks of completed gestation: comparison of maternal and neonatal outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89:776-81. Epub 2010/03/17.
68. Canavan TP, Simhan HN, Caritis S. An evidence-based approach to the evaluation and treatment of premature rupture of membranes: Part II. *Obstet Gynecol Surv.* 2004;59:678-89. Epub 2004/08/27.
69. Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Grimes-Dennis J, Baxter JK, Berghella V. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(10):CD007062. Epub 2011/10/07.
70. 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;180(2 Pt 1):349-52. Epub 1999/02/13.
71. 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(3):CD004735. Epub 2010/03/20.
72. Gardner SE, Yow MD, Leeds LJ, Thompson PK, Mason EO, Clark DJ. Failure of penicillin to eradicate group B streptococcal colonization in the pregnant woman. A couple study. *Am J Obstet Gynecol.* 1979;135:1062-5. Epub 1979/12/15.
73. Wood EG, Dillon HC, Jr. A prospective study of group B streptococcal bacteriuria in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;140:515-20. Epub 1981/07/01.
74. de Cueto M, Sanchez MJ, Sampedro A, Miranda JA, Herruzo AJ, Rosa-Fraile M. Timing of intrapartum ampicillin and prevention of vertical transmission of group B streptococcus. *Obstet Gynecol.* 1998;91:112-4. Epub 1998/02/17.
75. Lin FYC, Brenner RA, Johnson YR, Azimi PH, Philips Iii JB, Regan JA, et al. The effectiveness of risk-based intrapartum chemoprophylaxis for the prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:1204-10.

76. Valkenburg-van den Berg AW, Houtman-Roelofsen RL, Oostvogel PM, Dekker FW, Dorr PJ, Sprij AJ. Timing of group B streptococcus screening in pregnancy: a systematic review. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;69:174-83. Epub 2009/12/18.
77. Ohlsson A, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(3):CD007467. Epub 2009/07/10.
78. Stade B, Shah V, Ohlsson A. Vaginal chlorhexidine during labour to prevent early-onset neonatal group B streptococcal infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(3):CD003520. Epub 2004/07/22.
79. Fiore Mitchell T, Pearlman MD, Chapman RL, Bhatt-Mehta V, Faix RG. Maternal and transplacental pharmacokinetics of cefazolin. *Obstet Gynecol.* 2001;98:1075-9. Epub 2002/01/05.
80. Laiprasert J, Klein K, Mueller BA, Pearlman MD. Transplacental passage of vancomycin in noninfected term pregnant women. *Obstet Gynecol.* 2007;109:1105-10. Epub 2007/05/02.
81. Muller AE, Mouton JW, Oostvogel PM, Dorr PJ, Voskuyl RA, DeJongh J, et al. Pharmacokinetics of clindamycin in pregnant women in the peripartum period. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:2175-81. Epub 2010/02/24.
82. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59:1-36. Epub 2010/11/23.
83. 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(1):CD004661. Epub 2009/01/23.
84. Gómez-Sánchez PI, Arévalo-Rodríguez I, Rubio-Romero JA, Amaya-Guío J, Osorio-Castaño JH, Buitrago-Gutiérrez G. Guías de Práctica Clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio: introducción y metodología. *Rev Colomb Obstet Ginecol* [serial on the Internet]. 2013 Sep [Visitado 2015 Oct 1]; 64(3): 234-244. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-74342013000300004&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74342013000300004&lng=en).