

Ruptura prematura de membranas ovulares

Premature rupture of ovular membranes

Rodríguez-Villoria, Rafael E; Pérez, Dajimze



 Rafael E Rodríguez-Villoria

rafaeldoc@gmail.com

Escuela de Medicina “José María Vargas”. Universidad Central de Venezuela, Venezuela

 Dajimze Pérez

dajimzepam13@gmail.com

Maternidad “Concepción Palacios”, Venezuela

Revista Digital de Postgrado

Universidad Central de Venezuela, Venezuela

ISSN-e: 2244-761X

Periodicidad: Cuatrimestral

vol. 12, núm. 2, E363, 2023

revistadpmeducv@gmail.com

Recepción: 20 Abril 2023

Aprobación: 31 Mayo 2023

URL: <http://portal.amelica.org/amei/journal/101/1014218002/>

DOI: <https://doi.org/10.37910/RDP.2023.12.2.e363>

Autor de correspondencia: rafaeldoc@gmail.com

©Los autores, 2023



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

Cómo citar:: Rodríguez R, Pérez D. Ruptura prematura de membranas ovulares. Rev. Digit Postgrado.2023;12(2):e363.doi:10.37910/RDP.2023.12.2.e363

Resumen: La ruptura prematura de las membranas ovulares se define como la pérdida de la integridad del amnios y corion antes del inicio del trabajo de parto, afecta el 3 % de los embarazos, causa un tercio de los partos pretérminos, los cuales ocupan el 10,49 % de los nacimientos y es el origen de altos índices de morbimortalidad perinatal. En la actualidad, el manejo de esta patología se orienta principalmente en evitar los factores de riesgo, hacer un diagnóstico adecuado, determinar la edad gestacional en que ocurre, realizar el monitoreo exhaustivo del bienestar materno-fetal y en decidir el momento idóneo de finalización de la gestación para minimizar sus complicaciones. Debido a la compleja y lábil estructura histológica de las membranas ovulares, se ha dejado a un lado el tratamiento directo de la entidad el cual sería sellar o reparar el defecto en sí. En los últimos años, numerosos estudios y protocolos clínicos de prestigiosos centros asistenciales han servido como guía para el manejo de esta entidad, pero en muy pocos se observa una terapia destinada a la reparación de dichas membranas o en sellar tal defecto. Las evidencias científicas demuestran que la regeneración y reparación de las membranas es lenta y compleja y los tratamientos propuestos para reparar o sellar su defecto no han gozado de la aceptación científica para su aprobación, sin embargo, el uso del parche hemático transvaginal endocervical autólogo luce como una alternativa terapéutica prometedora.

Palabras clave: Ruptura prematura de membranas, Pretérmino, Parche hemático transvaginal endocervical autólogo, Sellantes de membrana, *Amniopatch*.

Abstract: The premature rupture of the ovular membranes is defined as the loss of the integrity of the amnion and chorion before the onset of labor, affects 3% of pregnancies, causes a third of preterm births which occupy 10,49% of births and is the origin of high rates of perinatal morbidity and mortality. At present, the management of this pathology is mainly oriented towards avoiding risk factors, making an adequate diagnosis, determining the gestational age in which it occurs, carrying out exhaustive monitoring of maternal-fetal well-being and deciding the ideal moment to end the treatment. pregnancy to minimize its complications. Due to the complex and labile histological structure of the ovular membranes, the direct treatment of the entity has been set aside, which would be to seal or repair the defect itself. In recent years, numerous studies and clinical protocols from prestigious healthcare centers have served as a guide for the management of this entity, but very few have observed a therapy aimed at repairing said membranes or sealing

such a defect. Scientific evidence shows that the regeneration and repair of the membranes is slow and complex and the treatments proposed to repair or seal their defect have not enjoyed scientific acceptance for their approval, however, the use of the autologous endocervical transvaginal blood patch looks like a promising therapeutic alternative.

Keywords: Premature rupture of membranes, Preterm, Autologous endocervical transvaginal blood patch, Membrane sealants, *Amniopatch*.

INTRODUCCIÓN

Esta patología es definida como la pérdida de continuidad de la estructura histológica de las membranas ovulares, o sea, del amnios y del corion que subyacen en la decidua materna, al menos dos horas antes del inicio del trabajo de parto, independientemente del tiempo de gestación. Esta escisión trae como consecuencia la ruptura del saco amniótico y la pérdida del líquido que contiene. La ruptura prematura de las membranas ovulares (RPM) se presenta en aproximadamente el 3 % de todos los nacimientos y es uno de los factores principales que contribuyen a una elevada tasa morbilidad y mortalidad perinatal. ⁽¹⁾ Cuando este desgarro ocurre antes de las 37 semanas de gestación (embarazos pretérminos) se denomina ruptura prematura de membranas pretérmino (RPMP). Los partos pretérminos ocurren con una frecuencia aproximada del 10,49 % y la RPMP es la causante de un tercio de ellos. ^(2,3) En relación al momento en que ocurre la RPMP, a menor edad gestacional, peor será el pronóstico fetal perinatal debido a su vulnerabilidad a complicaciones como inmadurez, infección y alteraciones en el desarrollo neurológico. Adicionalmente se suman complicaciones maternas como la hemorragia y las infecciones. ^(4,5) La RPM también puede ocurrir en gestaciones a término con una frecuencia del 8 %, pero la incidencia de complicaciones a esta edad gestacional es mucho menor. ^(3,6) A pesar de lo descrito anteriormente, el manejo de esta patología se ha basado principalmente en evitar las complicaciones tanto fetales como maternas más que en reparar o sellar el defecto del tejido injuriado; es oportuno entonces revisar el manejo actual de esta patología, así como los avances relacionados al sellado o su reparación.

Clasificación: Se considera una RPM en etapa de **previabilidad** cuando ocurre antes de 22 semanas de gestación, **pretérmino** si ocurre después de las 22 y antes de las 37 semanas, en **madurez plena** entre 37 y 42 semanas, y finalmente si ocurre después de las 42 semanas o en la etapa denominada de **postmadurez o postérmino**. ⁽⁷⁾ El límite de viabilidad dependerá de diferentes variables tales como el peso fetal, la edad del embarazo y el nivel de atención neonatal de cada centro asistencial en particular ya que es lo que marca el límite o diferencia clínica entre un aborto inevitable y una RPMP.

Etiología y factores de riesgo: La RPM puede ser producida de manera espontánea (RPME) o iatrogénica (RPMI). A las primeras se le adjudican causas multifactoriales como infección, distensión excesiva de las membranas ovulares, causas genéticas (síndrome de Ehlers Danlos), nutricionales, desconocidas o idiopáticas. ⁽⁸⁾ La iatrogénica se produce de manera involuntaria por el médico al realizar algún procedimiento invasivo ya sea con fines diagnósticos o terapéuticos. La amniocentesis, la biopsia de vellosidades coriales, la cordocentesis y la fetoscopia son ejemplos de estos. En tal sentido, se estima que se producen entre un 0,5 % y 1,2 % de RPMI después de amniocentesis y entre un 5 % y 30% posterior a fetoscopias en embarazos pretérmino. ⁽⁹⁾ Múltiples

NOTAS DE AUTOR

rafaeldoc@gmail.com

son los factores de riesgo asociados a esta patología dentro de los cuales encontramos: antecedentes de RPMP, parto pretérmino previo, infección del tracto genital inferior, hemorragia del primer y segundo trimestre del embarazo, tabaquismo, distensión uterina extrema, acortamiento cervical, colagenopatías, trastornos hipertensivos del embarazo, entre muchas otras.⁽¹⁰⁾

Manifestaciones clínicas y diagnóstico: El diagnóstico de RPM se evidencia al efectuar la historia clínica de la paciente acompañada de un examen físico y obstétrico minucioso. Una pérdida espontánea de líquido amniótico por los genitales externos generalmente es el motivo de consulta más frecuente, así mismo, la visualización directa de su salida transcervical y de su acumulación en el fondo de saco vaginal empleando un espéculo estéril, es suficiente para confirmar el diagnóstico. Se debe evitar el tacto vaginal para reducir el riesgo de infección. Durante el examen obstétrico se toman muestras del líquido expuesto para su análisis químico, cultivo bacteriano, o para realizar pruebas confirmatorias. Dentro de las confirmatorias tenemos: la prueba de cristalización, la determinación del pH (papel tornasol, test de la Nitrazina), la detección de grasa fetal (tinción Sudán II - células naranja), los niveles de creatinina del líquido amniótico y la detección de otros componentes como ciertas proteínas presentes. Para el análisis confirmatorio inmediato de la muestra, el mercado dispone de ciertas pruebas diagnósticas, tales el *AmniSure*[®] que es una prueba rápida para detectar trazas de proteína placentaria alfa microglobulina-1 en el fluido vaginal, el *Actim*[®] *Prom* que detecta la proteína IGFBP-1 (proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1), el *ROM*[®] *Plus* que detecta tanto la alfafetoproteína como la IGFBP-1 mediante la determinación de anticuerpos monoclonales/policlonales. Estudios al respecto, demuestran que muchas de estas pruebas rápidas presentan tasas de falsos positivos en un rango que oscila entre un 19 % a 30 %. Por otra parte, la determinación del volumen del líquido amniótico mediante estudio ultrasonográfico puede ser un complemento útil, pero no diagnóstico.^(3,11)

Período de latencia: Una vez ocurrida la RPM, el embarazo entra en el llamado **período de latencia**, el cual es definido como el tiempo comprendido entre la ruptura de las membranas y el parto. Dentro de los factores que pueden influir en la duración del período de latencia están: la longitud del cérvix uterino y sus características anatómicas, el volumen de líquido amniótico y la edad gestacional del embarazo, entre otros. Los riesgos potenciales de una prolongada latencia incluyen: infección intrauterina, desprendimiento de placenta y un mayor riesgo de deterioro en el desarrollo neurológico fetal, pero estos riesgos están en relación inversa a la edad gestacional del embarazo. Ante la presencia de RPMP, las posibilidades son: una latencia prolongada con exposición de los riesgos anteriormente descritos o interrumpir la gestación prematuramente asumiendo los riesgos de inmadurez fetal.⁽¹²⁾

Conducta: Confirmado el diagnóstico de RPM se debe hospitalizar a la paciente iniciando la elaboración de una historia clínica meticulosa. La anamnesis, el examen físico y obstétrico, los exámenes paraclínicos y la edad gestacional son fundamentales para elegir la conducta médica pertinente. Dentro de las indicaciones fundamentales están: reposo en cama, higiene perineal, hidratación, control de signos vitales, evaluación del bienestar materno y fetal, monitorear la actividad uterina, vigilar las características del líquido amniótico expulsado (color, aspecto, olor), análisis hematológico, examen de orina y urocultivo, hisopado vaginal-rectal para determinación presencia del Estreptococo beta hemolítico del Grupo B (**EGB**) así como el análisis químico y bacteriológico del líquido libre en fondo de saco vaginal. Se realizará ecografía obstétrica determinando parámetros biométricos, estática y monitoreo del bienestar fetal anteparto. Descartar todas aquellas condiciones que indicarían la interrupción inmediata del embarazo independientemente de la edad gestacional tales como: corioamnionitis, desprendimiento de placenta, muerte fetal, malformación del feto o compromiso de la salud materna o fetal.^(3,10)

En embarazos con **RPM con edad gestacional de 37 semanas o más**, se iniciará un trabajo de parto espontáneo en más del 80 % de los casos en las primeras 24 horas, y si esto no ocurre, es recomendable iniciar su inducción. La inducción con oxitocina tendría ventaja sobre el uso de prostaglandina vaginal debido a la asociación de esta última a una mayor incidencia de corioamnionitis. Al abreviar el período de latencia,

se reduce la incidencia de complicaciones infecciosas y la frecuencia del ingreso de neonatos a unidades de cuidados intensivos.⁽²⁾ El tratamiento antibiótico profiláctico contra el EGB también es recomendable. La vía del parto depende los análisis obstétricos y del bienestar materno fetal.^(3,10)

En cuanto al manejo de la **RPMP entre las 34 y 36 semanas + 6 días**, observamos que, por una parte, directrices del *American College of Obstetricians and Gynecologists* (2020), aconsejan que, si no existen indicaciones para una interrupción inmediata, el manejo expectante proporcionaría más beneficios para el binomio materno-fetal que un parto inmediato. Diversos estudios han demostrado que no existe diferencia en la frecuencia de sepsis neonatal en ambos grupos, además, los recién nacidos de partos inmediatos tuvieron un mayor riesgo de dificultad respiratoria, necesidad de ventilación, mortalidad neonatal e ingreso en unidades de cuidados intensivos neonatales. En caso de manejo expectante se aconseja una estricta vigilancia materna ya que se observó un aumento en la morbilidad referida a hemorragia e infección.^(3,13) Mientras la edad del embarazo se acerca a la madurez, se observan mejores resultados perinatales. Si no existen contraindicaciones, iniciar corticoides para la acelerar maduración pulmonar fetal al igual que el tratamiento antibiótico profiláctico contra el EGB.^(3,14) Es conveniente contar con un equipo de neonatología y terapia neonatal para la adecuada asistencia postnatal del neonato. En el Consenso FASGO XXXVI de la Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (2018) se recomendó la finalización del embarazo dentro de las primeras 24 horas de producida la RPMP para evitar el riesgo inherente de corioamnionitis y el aumento de la morbilidad y mortalidad perinatal.⁽¹⁰⁾ La decisión entre una interrupción inmediata o una conducta expectante deberá ser individualizada y cada caso debe ser evaluado minuciosamente por un equipo multidisciplinario cuya decisión deberá ser consensuada con el paciente. En ambos casos, la vía del parto tendrá una indicación eminentemente obstétrica.

Ante una RPMP que ocurra entre **24.0 – 33 semanas + 6 días**, hospitalización seguida de las medidas generales y expectación descritas anteriormente es lo aconsejable. De no existir contraindicación, se prolongará en lo posible el período de latencia evitando los riesgos de prematuridad, iniciando un monitoreo del bienestar tanto materno como fetal. Se indicará antibióticos profilácticos con el objetivo de disminuir la incidencia de infección por EGB, y corticosteroides para inducir la madurez pulmonar fetal, seleccionando preferiblemente la dexametasona. Su uso se ha relacionado con una mayor reducción de hemorragia intraventricular, mortalidad neonatal, y enterocolitis necrotizante, además de no estar asociada a un mayor riesgo de infección.⁽¹⁴⁾ Se recomienda el uso de neuroprotección fetal con sulfato de magnesio para disminuir el riesgo de parálisis cerebral en los lactantes supervivientes. Es desaconsejable el uso rutinario de tocólisis o uteroinhibidores.⁽³⁾ La finalización del embarazo a partir de las 34 semanas es recomendable y la vía del parto se terminaría según la evaluación obstétrica.

Cuando la RPMP ocurre antes del límite de la viabilidad o **antes de las 24 semanas** de gestación, los equipos de atención médica se enfrentan a decisiones complejas y éticamente desafiantes.^(7,15) La diferencia entre un embarazo pretérmino en el límite de la viabilidad y un aborto inevitable es muy subjetiva. El 0,5 % de todos los nacimientos ocurrirán antes del tercer trimestre de gestación, de allí la importancia en entender el manejo de una RPMP a esta edad gestacional. Aproximadamente la mitad de las mujeres con RPMP en este período darán a luz dentro de la siguiente semana y el 22 % no lo harán durante al menos en un mes. Las morbilidades maternas después del manejo conservador de la RPMP en el segundo trimestre incluyen corioamnionitis (39 %), endometritis (14 %), desprendimiento prematuro de placenta (3 %) y retención de placenta con hemorragia posparto (12 %). Igualmente, la sepsis materna es una complicación grave con una frecuencia del 0,8 %. La muerte fetal subsiguiente a la RPMP del segundo trimestre (15 %) es más común que la observada a edades más avanzadas del embarazo (1 %). Lamentablemente, es en estos partos de prematuridad extrema donde ocurren la mayoría de las muertes neonatales y más del 40 % de las muertes infantiles, por lo tanto, es importante la consejería a los padres acerca de los riesgos y del pronóstico materno-fetal según el caso.⁽¹⁵⁾ El manejo de la RPMP a esta edad del embarazo se iniciará con hospitalización e inicio de las medidas generales

indicadas con anterioridad. Uso de antibióticos profilácticos, de esteroides para madurez pulmonar y de sulfato de magnesio para neuroprotección fetal es aceptado.⁽¹⁵⁾ Debido al alto riesgo de resultados adversos maternos y neonatales después de una RPMP previsible, algunas pacientes podrían solicitar la interrupción del embarazo, consideración que deberá tomarse en cuenta por un equipo de trabajo multidisciplinario. La ecografía inicial debe excluir malformaciones fetales e incluir la medición del volumen de líquido amniótico entre otros parámetros de bienestar fetal, debido a su relación directa con la hipoplasia pulmonar y problemas de malformaciones fetales asociados.

En **embarazos múltiples**, la RPMP merece una consideración especial. Para el año 2018, la incidencia de embarazos gemelares fue de 32,6 por cada 1.000 nacimientos y los de mayor número de fetos, de 93 por cada 100.000 nacimientos en los Estados Unidos. La complicación perinatal más importante fue el parto prematuro y dentro de este grupo, entre 25 % y 30 % de los nacimientos se atribuyó a RPMP.^(16,17) La RPMP complica entre el 7 % y 8 % a los embarazos gemelares y de estos, entre un 50 % y 75 % darán a luz dentro de las 48 horas siguientes, mientras que más del 75 % tendrán el parto en el lapso de una semana.⁽¹⁸⁾ Debido a las complicaciones graves subsecuentes a la prematuridad, se recomienda un manejo expectante para edades inferiores a 34 semanas de gestación, siempre que no existan contraindicaciones maternas o fetales para ello. Se deberá individualizar cada caso y tomar en cuenta para una conducta acertada el tipo de RPMP (espontánea o iatrogénica), la edad gestacional, la corionicidad y amnionicidad, las patologías materno-fetales asociadas y el número de fetos entre otras variables. También será de importancia la localización del saco que sufre la RPMP ya que en aquellos sacos anteriores que la sufren o que se presentan cercanos al cérvix uterino, se observará un período de latencia más largo y menos número de complicaciones neonatales.⁽¹⁹⁾ El manejo de la RPMP en embarazos gemelares no difiere significativamente del de embarazos únicos. Se considerará de inicio un manejo expectante, inducción de madurez pulmonar con corticosteroides, profilaxis con antibióticos para EGB y sulfato de magnesio por sus efectos neuroprotectores fetales. También se iniciará un monitoreo estricto clínico y paraclínico de los parámetros de bienestar tanto maternos y fetales.^(16,17,18)

Tratamientos sellantes o reparadores de membrana: Según recientes estudios, luego de una RPMP de etiología espontánea o iatrogénica, es poco probable que ocurra un proceso de reparación y regeneración espontáneo de una forma característica como ocurre en la piel o cualquier otro tejido, ya que las membranas fetales están muy poco vascularizadas e inervadas. Una vez que ocurre la ruptura, el líquido amniótico contenido por las membranas fetales comenzará a filtrarse, generando el cuadro clínico conocido. Las pocas evidencias clínicas relacionadas con un cese espontáneo de pérdida de líquido se relacionan en gran medida con las rupturas iatrogénicas después de procedimientos como la amniocentesis, donde la lesión producida por el instrumento es mínima. En estos casos, se piensa que las membranas fetales podrían tener la capacidad de sellar un defecto pequeño o que la fuga podría ocultarse a través de la retracción, el deslizamiento o la cicatrización en la capa miometrial y decidual del útero en lugar de involucrar propiamente un mecanismo de sellado o reparación. Por otra parte, es en las RPMPE o en aquellas RPMPI por exploraciones invasivas donde se utilizan instrumentos de mayor diámetro, donde el riesgo de RPMP sintomática es mayor y donde el cuadro clínico se podría manifestar con mayor seguridad. En estos casos específicos es donde se han empleado diferentes métodos terapéuticos específicos con el objetivo de lograr reparar o sellar el defecto y de restituir la homeostasis del líquido amniótico. Se han empleado diferentes materiales y técnicas para tal fin como el empleo de pegamento de fibrina, plasma rico en plaquetas, preparados compuestos de trombina, fibrinógeno, aprotinina y calcio, crioprecipitado y trombina, sin resultados convincentes. El abordaje del defecto se ha intentado tanto por vía transabdominal como por vía vaginal, con colágeno colocado por vía endoscópica (*amniografi*) o uso un tipo esponja estéril de gelatina natural absorbible acomodada en el cérvix uterino, sin resultados alentadores.^(20,21)

Una alternativa que ha resultado favorable ha sido el empleo del parche hemático transvaginal endocervical autólogo (**PHTEA**), que consiste en la colocación de 10 a 15 cm³ de sangre completa de la misma paciente

(autóloga) a nivel endocervical por vía transvaginal y que realizaría la función de sellar la pérdida de líquido amniótico por medio de la formación de un coágulo y tal vez de iniciar de una manera más eficaz el proceso de reparación autónoma activa descrito en las membranas. Su función una vez formado el coágulo (tiempo de coagulación y retracción del coágulo 5 a 10 minutos), sería la de obstruir y sellar la salida de líquido amniótico, y a la vez de realizar una acción de cicatrización sobre la solución de continuidad en las membranas. Este coágulo tendría la ventaja de su rápida y adecuada conformación ya que estaría constituido por todos los elementos formes sanguíneos y del plasma, elementos necesarios para este proceso y no mediante componentes individuales o combinados. Con esta técnica, se restituiría la homeóstasis del líquido amniótico mejorando las condiciones intrauterinas del feto que de otra forma estaría destinado a secuelas graves o a una muerte inminente. Trabajos posteriores han demostrado su eficacia.^(22,23)

CONCLUSIONES

Los partos pretérminos ocurren con una frecuencia del 10,49 % y la RPMP es la causa directa en un tercio de ellos. Esta complicación del embarazo afecta tanto la salud materna como la fetal y eleva significativamente el índice de morbilidad y mortalidad perinatal de la población. Debido a las graves complicaciones que conlleva la prematuridad, los tratamientos propuestos en la mayoría de los centros de atención obstétrica y materno fetal se han orientado principalmente en decidir entre prolongar el período de latencia para alcanzar una mayor madurez indicando tratamientos coadyuvantes para ello o en interrumpir el embarazo para evitar otras complicaciones relacionadas con infección, hemorragias maternas, malformaciones estructurales o compromiso neurológico fetal entre otras.⁽²⁴⁾ En los últimos años se ha avanzado lentamente en el tema de la reparación, sellado o regeneración de las membranas ovulares. Estudios acerca de la estructura histológica de la membrana y de su potencial curativo, de la generación de la matriz extracelular relacionada con la estructura tisular original y de su función biomecánica, avances sobre el uso de nuevos selladores adhesivos inyectables tales como los pegamentos de cianoacrilato y biomiméticos de hidrogel de polímero bioinspirado, la reparación endógena con células madre y con otros factores regenerativos, el desarrollo de sistemas de biorreactores aplicado a explantes de tejido con el mismo fin son las últimas tendencias experimentales que con un enfoque multidisciplinario podrían finalmente resolver este problema.⁽²¹⁾ Experiencias a nivel nacional indican que el PHTEA ofrece una solución terapéutica favorable al problema de la RPMP ya que reúne todas las condiciones clínicas y prácticas para su uso. Sin embargo, a pesar que se continúa trabajando en ello, aún falta evidenciar histológicamente su efecto y reunir la experiencia médica nacional e internacional suficiente para avalar su uso y resolver definitivamente esta esquiiva patología obstétrica con sus consecuencias.

REFERENCIAS

1. B, Mercer. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol.* 2003 Jan; 101(1):178-93. doi: 10.1016/s0029-7844(02)02366-9
2. Osterman M, Hamilton B, Martin JA, Driscoll AK, Valenzuela CP. Births: Final Data for 2020. *Natl Vital Stat Rep.* 2021 Feb;70(17):1-50.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. Prelabor Rupture of Membranes: ACOG Practice Bulletin, Number 217. *Obstet Gynecol.* 2020 Mar;135(3): e80-e97. doi: 10.1097/AOG.0000000000003700.
4. Fernández V, Vélez J, Cabezas M, Álvarez J. Complicaciones materno fetales y factores de riesgo en gestantes con ruptura prematura de membranas en un hospital de Guayaquil. *Journal of American Health.* 2022 Ene-Jun; (5)1. Recuperado a partir de <https://jah-journal.com/index.php/jah/article/view/121>

5. Drassinower D, Friedman A, Običan S, Levin H, Gyamfi-Bannerman C. Prolonged latency of preterm prelabour rupture of membranes and neurodevelopmental outcomes: a secondary analysis. *BJOG*. 2016 Sep; 123(10):1629-35.
6. Middleton P, Shepherd E, Flenady V, McBain RD, Crowther CA. Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 4;1(1):CD005302. doi: 10.1002/14651858. Recuperado a partir de <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD201601/full>
7. M, Gutiérrez. Manejo actual de la rotura prematura de membranas en embarazos pretérmino. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*. 2018 Jul; 64(3):05-413.
8. Devlieger R, Millar L, Bryant-Greenwood G, Lewi L, Deprest J. Fetal membrane healing after spontaneous and iatrogenic membrane rupture: a review of current evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Dec; 196(6):512-20.
9. Borgida A, Mills A, Feldman D, Rodis J, Egan J. Outcome of pregnancies complicated by ruptured membranes after genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Oct; 183(4):37-939.
10. Votta R, Marín R, Martínez A, Muntaner C, Tissera R. Rotura prematura de membranas. Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia. Consenso FASGO XXXVI Mendoza, 2022. Recuperado a partir de http://www.fasgo.org.ar/images/Actualizacion_Consenso_de_RPM.pdf
11. Urdaneta-García A RVETCDSBJMMJRVL. Creatinina en flujo vaginal para el diagnóstico de rotura prematura de membranas. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*. 2015 Abril-Junio; 42(2):1-65.
12. Point F, Ghesquiere L, Drumez E, Petit C, Subtil D, Houfflin-Debargé V, Garabedian C. Risk factors associated with shortened latency before delivery in outpatients managed for preterm prelabor rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022 Jan; 101(1):19-126.
13. Bond D, Middleton P, Levett K, van der Ham D, Crowther C, Buchanan S, 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*. 2017 Mar; 3(3):1-108. Recuperado a partir de <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004735.pub4/epdf/full>
14. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 713. Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstet Gynecol*. 2017 Aug; 130(2):102-e109.
15. American College of Obstetricians and Gynecologists; Society for Maternal-Fetal Medicine. Obstetric Care Consensus No. 6: Periviable Birth. *Obstet Gynecol*. 2017 Oct; 130(4):e187-e199. doi: 10.1097/AOG.0000000000002352.
16. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, Society for Maternal-Fetal Medicine. Multifetal Gestations. Twin, Triplet, and Higher-Order Multifetal Pregnancies: ACOG Practice Bulletin, Number 231. *Obstet Gynecol*. 2021 Jun; 137(6):145-e162.
17. Zhou S, Yang Y, Zhang X, Mu X, Quan Q, Zhong Q, Mei L, Wang L. Perinatal outcomes of twin pregnancies with preterm premature rupture of the membranes at 24-34 weeks' gestation. *Sci Rep*. 2021 Dec; 11(1):3419. doi: 10.1038/s41598-021-02884-x
18. Sela H, Simpson L. Preterm Premature Rupture of Membranes Complicating Twin Pregnancy: Management Considerations. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2011 June; 54(2):321-9. doi: 10.1097/GRF.0b013e318217d60d.
19. Mei-Dan E, Hutchison Z, Osmond M, Pakenham S, Ng E, Green J, Nevo O. Preterm Premature Rupture of Membranes in Twins: Comparison of Rupture in the Presenting Versus Non-presenting Sac. *J Obstet Gynaecol Can*. 2020 Feb; 42(2):63-168.
20. Devlieger R, Millar L, Bryant-Greenwood G, Lewi L, Deprest J. Fetal membrane healing after spontaneous and iatrogenic membrane rupture: a review of current evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Dec; 195(6):512-20.
21. Kilby M, Johnson A, Oepkes D. Fetal therapy: scientific basis and critical appraisal of clinical benefits. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2020.

22. Rodríguez-Villoria R, Cadena L, Zeppenfeldt M. Rotura prematura de membranas ovulares: tratamiento con parche hemático transvaginal endocervical autólogo. Presentación de un caso. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2010; 70(3):06-11.
23. Rodríguez-Villoria R, Veroes J, Fernández S, Rodríguez E. Eficacia del parche hemático transvaginal endocervical autólogo en ruptura prematura de membranas pretérmino. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2015; 75(4):25-31.
24. T. Cobo, A. Del Río, J. Mensa, J. Bosch, S Ferrero, M. Palacio. Rotura prematura de membranas a término y pretérmino. Hospital Clínic. Hospital Sant Joan de Déu. Universitat de Barcelona. *Protocols medicina maternofetal.* 2023 Marz.