

Rotura prematura de membranas: diagnóstico y manejo

 Kenny Araujo-Vargas¹,  Luisa León-Villavicencio¹,  Carlos Villegas-Márquez¹.

RESUMEN

La rotura prematura de membranas se clasifica según la edad gestacional: a término (a partir de las 37 semanas de gestación), y pretérmino (antes de las 37 semanas). Esta se subdivide en cerca del término (34 y menos de 37 semanas), lejos del término (24 a 34 semanas) y previsible (antes de las 24 semanas). Afecta a 8 % de las gestaciones; en pretérmino: 2 % y 4 % de las gestaciones únicas, 7 % a 20 % de las gemelares. Conlleva riesgos como corioamnionitis y desprendimiento prematuro de placenta normoinsera. La infección intraamniótica ocurre en 15 % a 35 % de los casos. El diagnóstico oportuno y el manejo adecuado son vitales para reducir la morbimortalidad asociada. El objetivo de esta revisión es abordar el diagnóstico y el manejo de la rotura prematura de membranas de acuerdo a la edad gestacional.

Palabras clave: Rotura prematura de membranas, prematuridad, corioamnionitis.

Premature Rupture of Membranes: Diagnosis and Management

SUMMARY

Premature rupture of membranes is classified according to gestational age: term (from 37 weeks of gestation), and preterm (before 37 weeks). This is subdivided into near-term (34 and less than 37 weeks), far from term (24 to 34 weeks), and previsible (before 24 weeks). It affects 8% of pregnancies; Preterm: 2% to 4% of singleton pregnancies, 7% to 20% of twins. It carries risks such as chorioamnionitis and normoinserter placental abruption. Intra-amniotic infection occurs in 15% to 35% of cases. Timely diagnosis and appropriate management are vital to reduce associated morbidity and mortality. The aim of this review is to address the diagnosis and management of premature rupture of membranes according to gestational age.

Keywords: Premature rupture of membrane, preterm birth, corioamnionitis.

INTRODUCCIÓN

La rotura prematura de membranas (RPM) es la rotura de las membranas ovulares antes del inicio del trabajo de parto, que se manifiesta por la salida de líquido amniótico a través de los genitales externos (1).

La RPM se clasifica según la edad gestacional en la cual ocurre. Cuando la rotura se presenta a partir de las 37 semanas de gestación se denomina RPM a término y si ocurre antes de las 37 semanas de gestación, se

denomina rotura prematura pretérmino de membranas ovulares (RPPM); la misma se puede subdividir en RPPM cerca del término, cuando aparece entre las 34 semanas y menos de 37 semanas, RPPM lejos del término entre las 24 y 34 semanas y RPM previsible si se presenta antes de las 24 semanas de gestación (2).

La RPM ocurre con mayor frecuencia al término del embarazo, presentándose en el 8 % de las gestaciones (3); más infrecuente es la RPM pretérmino que complica un 2 % a 4 % de todas las gestaciones únicas, un 7 % a 20 % de las gestaciones gemelares y representa un 30 % de los partos pretérmino (4).

¹Unidad de Perinatología Dr. Freddy Guevara Zuloaga, Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central de Venezuela. Correo de correspondencia: kmaraujo@uc.cl

Forma de citar este artículo: Araujo-Vargas K, León-Villavicencio L, Villegas-Márquez C. Rotura prematura de membranas: diagnóstico y manejo. Rev Obstet Ginecol Venez. 84(1):59-72. DOI 10.51288/00840110

Existen riesgos asociados a la RPM como corioamnionitis y desprendimiento prematuro de placenta normoinsera (1, 2, 5, 6). La infección

intraamniótica evidente ocurre en el 15 % a 35 % de casos y la infección posparto en aproximadamente 15 % a 25 % de los casos, siendo esta mayor, en edades gestacionales más tempranas (1). Por ello, es fundamental aprender a identificar y manejar esta entidad con el objetivo de prevenir o reducir los desenlaces adversos maternos y neonatales.

Una definición que se debe mencionar es el periodo de latencia, el cual es el tiempo que transcurre desde la rotura de membranas hasta el inicio de las contracciones uterinas. En la RPM a término el parto se desencadenará de forma espontánea en las siguientes 24 horas (3). En la RPM pretérmino, el periodo de latencia es de 7 días en el 50 % a 60 % de los casos y tiende a acortarse a medida que avanza la edad gestacional (2, 5). Prolongar el periodo de latencia es beneficioso para el neonato. Los estudios con mayor nivel de evidencia a la misma edad gestacional, no muestran un mayor riesgo de mortalidad cuando el parto prematuro se produce en un contexto de RPM pretérmino en comparación con el parto espontáneo con membranas integrales.

Factores de riesgo

La rotura de membranas se produce por diversos motivos. La RPM a término puede asociarse al debilitamiento fisiológico de las membranas, combinado con la intensidad de las contracciones uterinas. La RPM pretérmino, es el resultado de una amplia gama de mecanismos patológicos que actúan individualmente o en conjunto. Se ha demostrado que la infección intraamniótica está comúnmente asociada a la RPM pretérmino, especialmente a edades gestacionales tempranas (1).

El antecedente de RPM pretérmino es el principal factor de riesgo para presentar RPM en un embarazo posterior (7, 8). Los factores de riesgo adicionales relacionados con RPM pretérmino son similares a los observados con el parto prematuro espontáneo; se

puede mencionar: longitud cervical corta, sangrado en el segundo y tercer trimestre, índice de masa corporal bajo, estatus socioeconómico bajo, tabaquismo, consumo de drogas ilícitas (1, 9), afecciones respiratorias como asma (10) y el estrés oxidativo secundario al envejecimiento prematuro placentario y de membranas ovulares (11, 12). Sin embargo, en ocasiones ocurre en ausencia de factores de riesgo reconocidos (1).

Diagnóstico

EL diagnóstico de RPM, en la gran mayoría de los casos, se basa en la historia clínica y un examen físico adecuado. El antecedente de salida de líquido claro a través de genitales externos puede dar una alta sospecha para el diagnóstico. Una vez que se obtiene este dato, se debe constatar la salida de líquido amniótico. En un 80 % a 90 % es evidenciable al colocar un espéculo, tras realizar maniobras de Valsalva. Sin embargo, en un 10 % a 20 % de los casos aparecen dudas en el diagnóstico debido a: 1) la pérdida de líquido es intermitente; 2) no se evidencia hidrorrea en vagina durante la exploración física; y 3) existe contaminación por secreciones cervicales, semen, sangre u orina (5).

Los tactos vaginales deben evitarse debido a que añaden poca información y además incrementan el riesgo de infección; se recomiendan solo en caso de gestantes que se considere están en trabajo de parto activo (1).

En caso de duda clínica, se debe recurrir a otras pruebas para confirmar el diagnóstico, entre ellas:

- Prueba de pH vaginal o de la nitrazina: la cual evalúa el pH vaginal y se basa en el hecho de que el pH del líquido amniótico es un poco más alcalino (pH 7,0 a 7,5) que las secreciones vaginales (pH 4,5 a 5,5), lo cual tornará el papel con nitrazina en color azul al estar en contacto con el líquido amniótico. Presenta una sensibilidad del 90 %, especificidad

de 16 % a 70 %, falsos positivos de 7 % a 15 % (semen, orina, sangre, vaginosis bacteriana) y falsos negativos 7 % (salida intermitente de líquido amniótico, candidiasis) (13).

- Cristalografía o prueba del helecho: consiste en tomar una muestra del fondo de saco posterior y dejarla secar en un portaobjetos a temperatura ambiente durante 10 minutos y se observa al microscopio. Si es positiva, se verá una imagen de hojas de helecho o el patrón de arborización, por la composición del líquido amniótico (presencia de cloruro sódico). Es importante tener en cuenta que la sangre vaginal puede ocultar la presencia de helechos. Esta prueba presenta una sensibilidad de 51 % y una especificidad de 70 % (13).

Cuando se utilizan combinados los antecedentes, el examen físico, la prueba de la nitrazina y la cristalización en hojas de helecho, se establece una tasa de detección alrededor del 90 % de los casos (14).

- Evaluación ecográfica del volumen de líquido amniótico: se puede evidenciar oligohidramnios (no existente previamente). Útil, pero no diagnóstica. Presenta una escasa sensibilidad y especificidad (4).
- Determinación de creatinina en fondo de saco vaginal: representa un recurso útil, ya que su determinación es de fácil y rápida aplicación, además de ser de bajo costo. Esta prueba se basa en el metabolismo del líquido amniótico por parte del riñón fetal, donde la orina fetal se convierte en el principal componente del líquido amniótico (LA) después de las 20 semanas de gestación, por lo que pudiera encontrarse creatinina en fluidos vaginales en gestantes con RPM y se ha propuesto como prueba de detección en casos de RPM (15-17). Para realizar la toma de la muestra, se debe irrigar el fondo de saco vaginal posterior con 3 mL

de solución fisiológica estéril y, posteriormente, aspirar el contenido con una pipeta corta de punta delgada. Se han establecido distintos puntos de corte para la concentración de creatinina en fluido vaginal. En Venezuela, algunos estudios (18, 19) plantean puntos de cortes que van desde 0,1 mg/dL hasta 0,45 mg/dL, este último con una sensibilidad del 78,3 %, especificidad del 78,7 %, valor predictivo positivo del 80,6 % y valor predictivo negativo del 76,4 % (19). La mayoría de los estudios previamente mencionados evidenciaron presencia de creatinina en fluido vaginal en pacientes con membranas integrales, por lo que parece razonable utilizar un punto de corte alto para evitar falsos positivos y realizar intervenciones obstétricas innecesarias.

En caso de estar disponibles, también existen pruebas bioquímicas, que se basan en la detección de ciertas proteínas en el líquido amniótico:

- *Insulin-like growth factor binding protein-1* (IGFBP-1) (PROM test®, Amnioquick®): su sensibilidad varía del 74 % a 100 % y su especificidad del 77 % a 98,2 % (4).
- *Placental alpha microglobulin-1* (PAMG-1) (Amnisure®): presenta una sensibilidad cercana al 99 % y una especificidad que varía del 87,5 % al 100 % (4).

En casos muy seleccionados, el diagnóstico definitivo puede realizarse a través de amniocentesis, instilando 1 mL de fluoresceína o índigo carmín diluido en 9 mL de suero fisiológico a la cavidad amniótica. La detección de fluoresceína o la coloración azulada del índigo de carmín en vagina a los 30-60 minutos confirman el diagnóstico de RPM. También se puede instilar 1 ampolla de vitamina B12 en la cavidad amniótica y evaluar 20 a 30 minutos después de la instilación, la coloración rosada en una gasa (4). Anteriormente se utilizaba azul de metileno, actualmente en desuso por

el riesgo de efectos secundarios fetales como: atresia de esófago, necrosis secundaria, metahemoglobinemia.

En resumen, si en el examen con espéculo no se observa líquido amniótico, en este medio se debe considerar realizar la prueba de nitrazina o la prueba del helecho o creatinina en fondo de saco, las cuales son rápidas, efectivas, accesibles y de bajo costo, para confirmar el diagnóstico, aunque se debe tener presente que la creatinina en fondo de saco tiene mayor sensibilidad y especificidad, seguida por la prueba de nitrazina y posteriormente la cristalización. El rol de la evaluación ecográfica del volumen de líquido amniótico puede ser útil pero no confirma el diagnóstico.

Manejo

El manejo y complicaciones de la rotura de membranas están dados por la edad gestacional en la cual ocurre, por lo cual lo se estudiará por separado. En forma general, en todas las gestantes con RPM se debe determinar la edad gestacional preferiblemente mediante ecografía realizada en el primer trimestre, descartar el compromiso fetal o materno e infección intraamniótica.

RPM a término

En muchos centros se prefiere la finalización inmediata (manejo activo) en las primeras 24 horas, ya que se asocia a un menor riesgo de corioamnionitis clínica y endometritis que la conducta expectante, sin aumentar por ello el riesgo de morbimortalidad materna ni neonatal, ni la tasa de cesáreas o partos instrumentados, ni el riesgo de sepsis neonatal (4); aunque la opción de manejo expectante durante un corto período de tiempo puede ser considerado en vista de que casi el 80 % y el 95 % de las pacientes inician el parto espontáneamente a las 12 horas y 24 horas, respectivamente, por lo que un periodo de 12 a 24 horas de manejo expectante es razonable, siempre que las condiciones clínicas

maternas y fetales sean tranquilizadoras y la paciente conozca los posibles riesgos de una RPM prolongada y de las limitaciones de los datos disponibles (1). De esta manera, también se puede respetar las preferencias de aquellas pacientes que desean evitar el uso de fármacos para la inducción del parto. No obstante, se recomienda la interrupción inmediata de la gestación en aquellas gestantes portadoras de estreptococo del grupo B (SGB) (1).

No existe beneficio del uso rutinario de antibiótico profiláctico en RPM a término. Su uso dependerá del tiempo del periodo de latencia y estado de portadoras de SGB. Un metaanálisis que evaluó la eficacia de la profilaxis antibiótica en mujeres con RPM a término muestra que el tratamiento no está asociado con la prevención de la corioamnionitis, endometritis o sepsis neonatal. Sin embargo, se encontró que el subgrupo de gestantes con latencia mayor de 12 horas que recibieron antibiótico, presentaba reducción de corioamnionitis y endometritis (3). Por lo cual, si la RPM tiene una duración menor a 12 horas y el estado de SGB es negativo, no se recomienda la antibioterapia y reservarla únicamente para gestantes con estado desconocido de infección por SGB o con una historia de cultivo positivo durante el embarazo actual o utilizarla en gestantes con más de 12 horas de RPM, independientemente del estado portador de SGB (3).

Las opciones terapéuticas, en caso de SGB, incluyen: penicilina endovenosa: 5 millones de unidades en carga, seguida de 2,5 millones de unidades cada 4 horas (antibiótico de elección); ampicilina endovenosa 2 g en carga seguidos de 1g cada 4 horas; eritromicina endovenosa 500 mg cada 6 horas o clindamicina endovenosa 900 mg cada 8 horas (en casos de alergia a la penicilina) (1).

En cuanto al método de finalización dependerá de las condiciones cervicales. Se ha demostrado que la inducción del trabajo de parto con prostaglandinas

vaginales es igualmente eficaz en comparación con la oxitocina (3).

La infección también es una preocupación con los métodos mecánicos de maduración cervical, como el balón de la sonda de Foley, pero no hay datos suficientes en los que basar una recomendación firme para los métodos mecánicos de maduración cervical en el contexto de la RPM (1, 3).

En resumen, después de las 37 semanas se recomienda el manejo activo (finalización de la gestación), en vista de no haber beneficio desde el punto de vista neonatal y además se reduce la tasa de corioamnionitis; sin embargo, puede ser razonable el manejo expectante por un periodo corto ya que la mayoría de las gestantes desencadenaran trabajo de parto durante las primeras 12 horas.

RPM entre las 24 y 34 semanas

En casos de RPM entre las 24 y 34 semanas se recomienda:

1. Evaluar las condiciones obstétricas; como se mencionó previamente el tacto vaginal debe evitarse, solo se recomienda un tacto, en condiciones estériles cuando sea evidente que la paciente este en trabajo de parto activo o el parto parece inminente. Por lo general, la valoración cervical se hará con espéculo estéril y con cervicometría. El examen con espéculo estéril proporciona una oportunidad de inspeccionar el cuello uterino, visualizar si existe prolapso del cordón umbilical o partes fetales, evaluar las condiciones cervicales (dilatación y acortamiento) y obtener cultivos según corresponda (4).
2. Descartar signos clínicos o analíticos de corioamnionitis clínica: temperatura, frecuencia cardíaca materna, frecuencia cardíaca fetal y sensibilidad uterina (4).

La corioamnionitis clínica se ha diagnosticado tradicionalmente por los criterios de Gibbs y cols. (20) los cuales son: fiebre materna (temperatura $\geq 38,0$ ° C) acompañado de 2 o más de los cinco siguientes signos clínicos: taquicardia materna (frecuencia cardíaca > 100 latidos/min), taquicardia fetal (frecuencia cardíaca > 160 latidos/min), dolor a la palpación uterina, líquido amniótico o secreción vaginal purulento, maloliente y leucocitosis materna ($> 15\ 000/\text{mm}^3$) (4).

Recientemente se introdujo un nuevo término para el diagnóstico de corioamnionitis conocida como la TRIPLE I (“infección, inflamación, o ambas”), el diagnóstico sospechoso se basa en el parámetro de fiebre materna $\geq 38,0$ °C, sin otra razón para explicar la fiebre, sumada a la presencia de al menos uno de los siguientes parámetros: taquicardia fetal > 160 lpm durante al menos 10 min, leucocitosis materna $> 15\ 000/\text{mm}^3$ (sin administración de corticosteroides) o secreción purulenta a través del orificio cervical. Se eliminan de esta clasificación la taquicardia materna y la irritabilidad uterina incluidos en los criterios clásicos de Gibbs y cols. (20). Los embarazos con sospecha de infección/inflamación o ambas, deberían ser finalizados (23).

La confirmación del triple I solo es posible por histología placentaria posparto (confirmando histológicamente la inflamación de las membranas o del cordón umbilical) o basado en confirmación por amniocentesis (tinción de Gram positiva, baja concentración de glucosa (< 14 mg/dL), elevado recuento de glóbulos blancos (> 30 células/ mm^3) y/o cultivo positivo) (20).

3. Solicitar exámenes de laboratorio: hematología completa, proteína C reactiva (PCR), tiempo de protombina (TP), tiempo parcial de tromboplastina (TPT).

4. Monitoreo fetal electrónico y perfil biofísico fetal: permite valorar la presencia de dinámica uterina y evaluar el bienestar fetal.
5. Realizar ecografía fetal: para establecer estática fetal, realizar biometría fetal básica, estimar peso fetal, descartar malformaciones fetales y estimar el volumen de líquido amniótico.
6. Solicitar urocultivo para descartar bacteriuria asintomática.
7. Cultivo de secreción vaginorectal para descarte de SGB.
8. Cultivos endocervicales, únicamente si la paciente presenta síntomas de vaginitis (ej. prurito con leucorrea blanca y grumosa), sospecha de vaginosis bacteriana o si la RPM se produce en gestantes portadoras de cerclaje cervical (4).
9. Amniocentesis diagnóstica: la principal complicación a nivel materno de la RPM pretérmino es la complicación infecciosa (38 % de las mujeres con RPM < 34,0 semanas), representando la etiología conocida más frecuente asociada a la RPM en estas mujeres. Esta estrategia pretende además evitar la prolongación innecesaria del tratamiento antibiótico reduciendo así el potencial riesgo de anafilaxia, la aparición de resistencias y selección de los microorganismos más patógenos. La amniocentesis se realizará, preferentemente, antes de la administración de corticoides y de antibióticos para no enmascarar el resultado de los cultivos, pero se hará independientemente del lapso de tiempo desde la RPM hasta el ingreso o del inicio de tratamiento antibiótico (4).

Los riesgos de la prueba son mínimos (< 0,5 %). Se realizará, previo consentimiento informado y evaluando el estado serológico materno, con aguja de

22 G (o 20 G). Se extraerán 20 mL para determinar: - glucosa en líquido amniótico, - tinción de Gram en líquido amniótico, - recuento de glóbulos blancos - cultivo de líquido amniótico aerobios y anaerobios - y cultivo de líquido amniótico para micoplasmas genitales (4).

Una vez establecida la edad gestacional, las condiciones obstétricas y cervicales, confirmado el diagnóstico, determinado la presencia o no de infección intraamniótica y/o pérdida del bienestar fetal se debe:

1. Realizar ingreso hospitalario.
2. RPM pretérmino entre 24 y 34 semanas: ante un cuadro de corioamnionitis clínica, pérdida del bienestar fetal: finalización de la gestación independiente de la edad gestacional. Si la presentación fetal lo permite y no existe sospecha de pérdida del bienestar fetal, se puede finalizar la gestación optando por un parto vaginal bajo cobertura antibiótica y monitorización fetal continua.
3. RPM pretérmino entre 24 y 34 semanas: sin evidencia de infección, evidente trabajo de parto, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, sangrado genital, compromiso fetal: conducta expectante (4).

El parto antes de las 32 semanas se asocia con incremento en el riesgo de complicaciones neonatales. Es por ello que la gestante con RPM pretérmino antes de las 32 semanas se beneficia de un manejo conservador para prolongar la gestación y reducir el riesgo de morbilidad dependiente de la edad gestacional del feto (1, 2, 4, 6).

El manejo conservador generalmente consiste en reposo relativo hospitalario en un intento de minimizar la pérdida de líquido amniótico, detectar signos de

infección o de pérdida del bienestar fetal, maduración fetal con corticoesteroides, administración de antibióticos y neuroprotección con sulfato de magnesio para reducir la incidencia de parálisis cerebral infantil (si se prevé parto inminente hasta las 34 semanas de gestación) (4).

Manejo conservador en RPM pretérmino entre 24 y 34 semanas

1. Una vez realizado el diagnóstico de RPM se deben evitar los tactos vaginales, ya que disminuyen el tiempo de latencia e incrementan la morbilidad de origen infeccioso.
2. Monitorización materna y fetal durante las primeras 6 a 12 horas del ingreso. Luego se realizará diaria.
3. La monitorización materna diaria de los signos vitales: (curva de temperatura cada 4 a 6 horas, frecuencia cardíaca y presión arterial).
4. Evaluación clínica diaria de dinámica uterina, signos de infección, trabajo de parto y desprendimiento de placenta.
5. Corticoides: en el contexto del parto pretérmino el uso de la administración de corticoesteroides prenatales después de la RPM pretérmino se ha evaluado en una serie de ensayos clínicos y se ha demostrado que reduce la mortalidad, el síndrome de dificultad respiratoria, la hemorragia intraventricular y la enterocolitis necrotizante. Un metaanálisis de 15 ensayos controlados aleatorios que incluyeron más de 1400 mujeres con RPM pretérmino mostró que la administración prenatal de corticoides reduce el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria (RR, 0,56; intervalo de confianza (IC) del 95 %, 0,46-0,70), hemorragia intraventricular (RR, 0,47; IC del 95 %, 0,31-0,70) y enterocolitis necrotizante (RR, 0,21; IC del

95 %, 0,05-0,82). También pueden reducir el riesgo de muerte neonatal (RR, 0,68; IC del 95 %, 0,43-1,07), y no parecen aumentar el riesgo de infección en la madre (RR, 0,86; IC del 95 %, 0,61-1,20) o el neonato (RR, 1,05; IC del 95 %, 0,66-1,68) (2,21).

Recomendación: se recomienda un único curso de corticoides a todas las mujeres entre 24 y 34 semanas de gestación que están en riesgo de parto pretérmino en los próximos 7 días incluyendo aquellas con rotura de membranas (1). Las pautas más utilizadas son:

Betametasona: 12 mg IM cada 24 horas por 2 dosis.

Dexametasona: 6 mg IM cada 12 horas por 4 dosis.

El efecto se alcanza a las 24 horas posteriores a su administración y su efecto máximo tiene una duración de aproximadamente 7 días. En ese tiempo, disminuye en 50 % la presentación del síndrome de dificultad respiratoria de recién nacido. Cursos repetidos programados o semanales de corticoesteroides no se recomiendan actualmente. La administración semanal de corticoesteroides se ha asociado a reducción del perímetro cefálico y del peso al nacer (1, 2, 21).

Consideraciones: La administración de corticoesteroides conlleva un aumento de los leucocitos materno en los 5 a 7 días siguientes a su administración y una disminución de la variabilidad en el registro cardiotocográfico, sin que estos factores traduzcan necesariamente un cuadro séptico o pérdida del bienestar fetal.

6. Sulfato de magnesio: los ensayos controlados aleatorios han demostrado que administración materna de sulfato de magnesio utilizado para

neuroprotección fetal cuando el nacimiento se anticipa antes de las 32 - 34 semanas de gestación reduce el riesgo de parálisis cerebral en los neonatos sobrevivientes (RR, 0,71; IC del 95 %, 0,55-0,91) (1, 6, 21, 22).

Recomendación: Se recomienda un esquema de 4 a 6 g de sulfato de magnesio IV en 20 minutos como dosis de impregnación, seguido de 1 a 2 g por hora como dosis de mantenimiento, con una duración mínima de 4 horas y/o hasta las 24 horas, o hasta que ocurra el nacimiento si se encuentra en parto inminente. Se puede reiniciar si el parto es inminente antes de las 34 semanas. Esta indicado en todas las mujeres embarazadas entre las 24 - 34 semanas de edad gestacional que se encuentran en riesgo inminente de parto prematuro. La utilización, en este contexto, se ha relacionado con una reducción del 30 % a 40 % de parálisis cerebral y disfunción motora gruesa, por lo tanto, se vincula con neuroprotección cerebral (1, 6, 21, 22).

7. Antibioticoterapia: el objetivo principal de la terapia antibiótica es tratar o prevenir la infección intraamniótica para prolongar la gestación y la morbilidad dependiente de la edad gestacional. El régimen de antibióticos óptimo no está claro, ya que múltiples regímenes han demostrado ser beneficiosos, la mayoría de los esquemas incluye una fase inicial endovenosa, las primeras 48 horas, seguido de un esquema oral que complete 7 días de tratamiento (1, 8, 9).

Recomendación: el esquema recomendado por el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) es: ampicilina 2 g IV cada 6 horas + eritromicina 250 mg IV cada 6 horas por 48 horas, seguido de amoxicilina 250 mg VO cada 8 horas y eritromicina 333 mg VO cada 8 horas por 5 días (1). Otras sociedades, como la Sociedad Canadiense de Obstetras y Ginecólogos, recomiendan usar el

régimen anterior o solo eritromicina 250 mg VO cada 6 horas por 10 días. Algunos centros han sustituido el uso de eritromicina con azitromicina (1 g VO dosis única) en situaciones en las que no se dispone de eritromicina o no es tolerado, siendo esta sustitución una alternativa. No se recomienda el uso de amoxicilina- clavulánico debido su asociación con una mayor tasa de enterocolitis necrotizante neonatal (1, 21, 22).

Actualmente se conoce que los microorganismos identificados en el líquido amniótico de mujeres con corioamnionitis clínica incluyen *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Streptococcus agalactiae*, especies de *Lactobacillus* y especies de *Bacteroides* (23). Los antibióticos (penicilina y cefalosporinas) utilizados en los ensayos clínicos aleatorizados en la RPM pretérmino tienen una eficacia limitada contra estos microorganismos. El 80 % del *Ureaplasma spp.* es resistente a la eritromicina. En este sentido, se ha diseñado una nueva combinación de antibióticos que se ha implantado desde 2003 con el objetivo de proporcionar actividades antimicrobianas a la mayoría de los microorganismos que se encuentran en la cavidad amniótica de las pacientes con RPM pretérmino con el objetivo de prolongar el periodo de latencia, tratar y/o prevenir la infección/inflamación intraamniótica y de reducir la tasa de funisitis, corioamnionitis histológica y el síndrome de respuesta inflamatoria fetal. Esta combinación incluye: ceftriaxone 1 g EV cada 24 horas + claritromicina 500 mg de VO cada 12 horas hasta el parto + metronidazol 500 mg EV cada 8 horas máximo por 4 semanas. A la luz de la evidencia actual parece ser un novedoso régimen antibiótico en el manejo de la RPM pretérmino (23).

Se debe tomar en consideración que la terapia con antibióticos en estas pacientes también lleva el objetivo de tratar la infección contra el SBG.

8. Tocolíticos: el uso de tocolíticos en el contexto de la rotura prematura de membranas es controversial. Estudios han demostrado que la tocólisis se asoció con un período de latencia más largo y un menor riesgo de parto dentro de las 48 horas, pero fue también asociado con un mayor riesgo de corioamnionitis en embarazos antes de las 34 semanas de gestación, parece razonable pensar que la tocólisis profiláctica puede permitir el efecto beneficioso de los corticoesteroides y los antibióticos al prolongar la gestación durante al menos 48 horas o para trasladar a un centro que cuente con cuidados intensivos neonatales. Por lo tanto, los tocolíticos pueden estar asociados con una prolongación del embarazo, pero un mayor riesgo de corioamnionitis, sin mayor beneficio materno o neonatal (1, 4, 5, 21).

En resumen, debido a la morbimortalidad asociada a la prematuridad, se recomienda el manejo expectante en gestantes con RPM entre las 24 y 34 semanas de gestación, siendo beneficioso el uso de inductores de madurez fetal, neuroprotección fetal y antibioticoterapia.

Por otro lado, recientemente ha surgido evidencia científica sobre el manejo de la RPM en edades extremas de la prematuridad (pretérmino previsible: menos de 24 semanas y pretérmino tardío (34 – 36 semanas con 6 días), lo cual se desarrollará a continuación:

RPM en embarazos entre 34 y 36 semanas con 6 días

El manejo de la RPM cerca del término del embarazo debe ser analizado con precaución, habitualmente se recomendaba la finalización de la gestación después de las 34 semanas, pero hoy en día se considera razonable el manejo expectante (1, 6). Tres estudios que comparan la conducta expectante versus la interrupción inmediata del embarazo entre las 34

semanas y antes de las 37 semanas (24 - 26), no demuestran diferencias significativas en la presencia de sepsis neonatal entre ambos grupos. Recientemente, un metaanálisis basado en datos de pacientes individuales de los estudios previamente mencionados no muestra diferencias estadísticamente significativas en cuanto a desenlaces adversos neonatales en conjunto (RR 1,20, IC 95 %: 0,94–1,55), lo cual incluye sepsis neonatal, enterocolitis necrotizante, síndrome de dificultad respiratoria o muerte perinatal (muerte fetal o neonatal) (27). Sin embargo, los neonatos aleatorizados al grupo de interrupción inmediata se asociaron con mayor riesgo de hiperbilirrubinemia, síndrome de distrés respiratorio, ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y más días de estancia en UCIN, por lo que los neonatos podrían beneficiarse del manejo expectante. Por otro lado, en cuanto a desenlaces adversos maternos, el manejo expectante se asoció a mayor probabilidad de hemorragia antenatal y corioamnionitis. De acuerdo a la evidencia actual, se debe tomar en cuenta el balance entre riesgos y beneficios tanto neonatales como maternos al decidir el manejo en estas gestantes. Las guías de manejo clínico de diferentes países consideran razonable el manejo expectante entre las 34 y 36 semanas de gestación (1, 6), sin embargo, se recomienda tener cautela con esta decisión, hasta que se tengan ensayos clínicos aleatorizados que sean realizados en países de bajo y mediano ingreso, que puedan ser comparados con entornos como este.

El uso de antibióticos no está justificado de forma rutinaria a esta edad gestacional (1) y debe ser reservado únicamente en casos de presencia de SGB o en gestantes en las que se desconozca su estado de portador (28).

Se ha planteado el uso de inductores de madurez fetal (betametasona o dexametasona) en aquellos embarazos entre 35 y 36 semanas más 6 días los cuales no hayan recibido algún curso de corticoides previamente (29-32), sin embargo, hasta no existir más evidencia sobre

su uso en el contexto de RPM y resultados a largo plazo, se recomienda no usar en estos casos.

El manejo de la RPM entre 34 y 36 semanas debe ser individualizado y la decisión debe ser consensuada con la gestante.

RPM en embarazos menores a las 24 semanas

La RPM antes de las 24 semanas representa un gran desafío, ya que en estos casos la mortalidad perinatal es alrededor del 40 % a 60 % (33). La supervivencia neonatal mejora con la edad gestacional; en un estudio se evidenció que las gestantes con RPM entre las 20 y 21 semanas presentan una supervivencia neonatal del 12,5 % mientras que, cuando la RPM ocurre entre las 22 y 23 semanas, asciende al 55 % (34). Por otro lado, los sobrevivientes se enfrentan a secuelas asociadas no solo a la prematuridad extrema sino también las relacionadas con la RPM, como la hipoplasia pulmonar secundaria al oligohidramnios (33, 35). Adicionalmente, hay riesgo de secuelas neurológicas a largo plazo (36). El manejo expectante se ha asociado con complicaciones como desprendimiento prematuro de placenta normoinserta y sepsis materna (37). Los estudios previamente mencionados son en países desarrollados, por lo que se deben tomar con cautela estos datos a la hora de brindar la consejería sobre el pronóstico de estos recién nacidos en el país.

En las RPM desde las 23 y menos de 24 semanas, algunas sociedades científicas sugieren realizar el mismo manejo que con aquellas RPM mayores de 24 semanas, previa consejería a la paciente, por parte del servicio de neonatología y medicina materno fetal, acerca de riesgos y beneficios (1).

Se recomienda tomar la decisión fundamentada en la tasa de supervivencia de la UCIN de la institución hospitalaria y una vez se haya brindado la consejería a la gestante y familiares sobre los riesgos y beneficios.

Manejo de RPM en situaciones especiales

RPM pretérmino en pacientes con cerclaje: aunque existe literatura contradictoria al respecto, la retención del cerclaje cervical después de RPM antes del trabajo de parto se asoció con un periodo de latencia más prolongado, y no se asoció con resultado perinatal adverso. Por lo tanto, en mujeres con riesgo de parto prematuro espontáneo puede ser beneficiosa, sin embargo, estas mujeres deben ser monitorizadas de cerca para detectar cualquier signo de infección (1, 21).

RPM pretérmino en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH): el manejo óptimo de la paciente con VIH y RPM pretérmino es incierto, ya que no existen suficientes datos. El manejo debe ser individualizado tomando en cuenta algunos factores como son: la edad gestacional, régimen antirretroviral actual y carga viral. En casos en que la RPM ocurra en edades muy tempranas y la paciente esté siendo tratada con antirretrovirales y la carga viral sea baja, la expectativa podría ser el manejo más adecuado (1, 21).

RPM pretérmino en paciente con herpes genital: no existe consenso sobre la edad gestacional en el que el riesgo de prematuridad en mujeres con RPM pretérmino supere el riesgo potencial de infección neonatal por virus de herpes simple. En este sentido, en infección recurrente activa se recomienda manejo expectante antes de las 34 semanas (antivirales, corticoides, neuroprotección fetal y antibioticoterapia) y en caso de lesiones agudas se prefiere parto por cesárea. En infección primaria, la conducta es menos clara por el mayor riesgo de infección perinatal. Se recomienda antivirales en lesiones activas y el parto por cesárea (1, 21).

Complicaciones asociadas a la RPM (37)

Complicaciones maternas

- Infección intraamniótica: el 15 % de la corioamnionitis se diagnostica en el periodo anteparto y el 85 % en el posparto
- Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta
- Hemorragia posparto secundaria a atonía uterina
- Rotura uterina
- Sepsis materna
- Abscesos pélvicos
- Tromboflebitis pélvica séptica
- Infección de la herida operatoria
- Endometritis.
- Mayor ingreso a cuidados intensivos
- Mayor tasa de histerectomía obstétrica y uso de hemocomponentes

Complicaciones fetales

- El mayor riesgo de los recién nacidos es la prematuridad y esto conlleva a: síndrome de dificultad respiratoria, enterocolitis necrotizante, puntajes de Apgar bajos a los 5 minutos, convulsiones neonatales, sepsis neonatal, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, mayor uso de ventilación mecánica, mayor ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales, muertes neonatales.
- Riesgo de hipoplasia pulmonar secundarias a oligohidramnios grave. El riesgo de hipoplasia pulmonar esta entre 1 % a 27 %.

- Compresión y prolapso del cordón umbilical
- Síndrome de respuesta inflamatoria fetal

La RPM es una patología obstétrica frecuente, en el embarazo pretérmino se asocia a importante morbimortalidad perinatal. El pronóstico dependerá de la edad gestacional al momento del diagnóstico y del correcto manejo de esta entidad de acuerdo a la edad gestacional y condiciones materno-fetales. La tabla 1 resume el manejo sugerido de acuerdo a la edad gestacional y puede ser complementado con el flujograma 1.

Tabla 1. Manejo de la RPM de acuerdo a la edad gestacional

RPM a término (> 37 semanas)	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxis para estreptococo del grupo B, en caso de ser portadora. • Antibioticoterapia en RPM de > 12 horas de evolución. • Considerar manejo activo (finalización inmediata). Cesárea segmentaria solo por indicaciones obstétricas.
RPM 34 – 36,6 semanas	<ul style="list-style-type: none"> • Considerar manejo activo (finalización inmediata). • Profilaxis para estreptococo del grupo B.
RPM 24 – 33,6 semanas	<ul style="list-style-type: none"> • Manejo expectante. • Ingreso hospitalario. • Monitoreo diario de signos vitales. • Monitoreo diario de bienestar fetal. • Evitar tactos vaginales. • Antibioticoterapia: ceftriaxone 1 g de EV cada 24 horas + claritromicina 500 mg de VO cada 12 horas hasta el parto + metronidazol 500 mg EV cada 8 horas máximo por 4 semanas. • Esquema de corticoesteroides. • Neuroprotección fetal con sulfato de magnesio en casos de parto inminente. • Finalización de la gestación independiente de la edad gestacional en caso de corioamnionitis clínica o pérdida del bienestar fetal.
RPM menor a 24 semanas	<ul style="list-style-type: none"> • El manejo dependerá de las tasas de sobrevida neonatal de la institución y de la edad gestacional. • Discutir con familiares beneficios y riesgos del manejo expectante. • El uso de corticoesteroides y sulfato de magnesio se recomienda a partir de la viabilidad fetal.

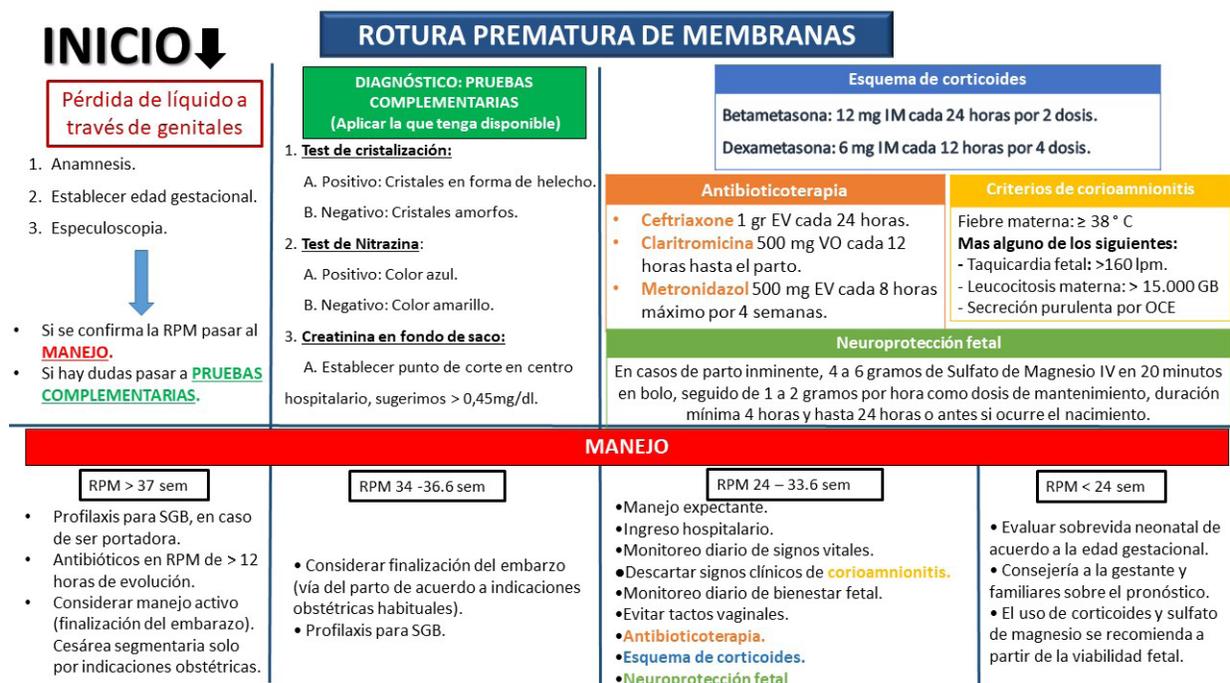


Figura 1. Flujograma de manejo de acuerdo a la edad gestacional

Sin conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Prelabor Rupture of Membranes: ACOG Practice Bulletin, Number 217. *Obstet Gynecol.* 2020;135(3):e80-e97. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003700.
2. Vigil-de Gracia P, Savransky R, Pérez Wulf JA, Delgado Gutiérrez J, Núñez de Morais E. Ruptura prematura de membranas [Internet]. Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y ginecología FLASOG; 2011 [consultado 25 de julio de 2021]. Disponible en: <http://www.sogiba.org.ar/documentos/GC1RPM.pdf>
3. 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 4;1(1):CD005302. DOI: 10.1002/14651858.CD005302.pub3.
4. Cobo T, Del Rio A, Mensa J, Bosch J, Ferrero S, Palacio M. Protocolo de roturas de prematura de membranas a término y pretérmino [Internet]. Barcelona: Hospital Clinic de Barcelona/Sant Joan de Déu; 2023 [consultado 26 de abril de 2023]. Disponible en: <https://portal.medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/rotura%20prematura%20de%20membranas%20hcp-hsjd.pdf>

5. Cabero R. Tratado de ginecología y obstetricia. Medicina Materno fetal. Tomo 2. Segunda ed. Madrid España. Editorial Panamericana. 2012 p. 1345- 1351.
6. Thomson AJ; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Care of Women Presenting with Suspected Preterm Prelabour Rupture of Membranes from 24+0 Weeks of Gestation: Green-top Guideline No. 73. *BJOG.* 2019;126:e152-e166. DOI: 10.1111/1471-0528.15803.
7. Lee T, Carpenter MW, Heber WW, Silver HM. Preterm premature rupture of membranes: risks of recurrent complications in the next pregnancy among a population-based sample of gravid women. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:209-13. DOI: 10.1067/mob.2003.115.
8. Getahun D, Strickland D, Ananth CV, Fassett MJ, Sacks DA, Kirby RS, *et al.* Recurrence of preterm premature rupture of membranes in relation to interval between pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202:570.e1-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2009.12.010.
9. England MC, Benjamin A, Abenhaim HA. Increased risk of preterm premature rupture of membranes at early gestational ages among maternal cigarette smokers. *Am J Perinatol.* 2013;30:821-6. DOI: 10.1055/s-0032-1333408.

10. Getahun D, Ananth CV, Oyelese Y, Peltier MR, Smulian JC, Vintzileos AM. Acute and chronic respiratory diseases in pregnancy: associations with spontaneous premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007;20:669-75. DOI: 10.1080/14767050701516063.
11. Menon R, Boldogh I, Hawkins HK, Woodson M, Polettini J, Syed TA, *et al.* Histological evidence of oxidative stress and premature senescence in preterm premature rupture of the human fetal membranes recapitulated in vitro. *Am J Pathol.* 2014;184:1740-51. DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.02.011.
12. Polettini J, Dutta EH, Behnia F, Saade GR, Torloni MR, Menon R. Aging of intrauterine tissues in spontaneous preterm birth and preterm premature rupture of the membranes: A systematic review of the literature. *Placenta.* 2015;36(9):969-73. DOI: 10.1016/j.placenta.2015.05.003.
13. Garg A, Jaiswal A. Evaluation and Management of Premature Rupture of Membranes: A Review Article. *Cureus.* 2023;15(3):e36615. DOI: 10.7759/cureus.36615.
14. Friedman ML, McElin TW. Diagnosis of ruptured fetal membranes. Clinical study and review of the literature. *Am J Obstet Gynecol.* 1969;104(4):544-50. DOI: 10.1016/s0002-9378(16)34244-2.
15. Kafali H, Oksüzler C. Vaginal fluid urea and creatinine in diagnosis of premature rupture of membranes. *Arch Gynecol Obstet.* 2007;275:157-60. DOI: 10.1007/s00404-006-0240-1.
16. Begum J, Samal SK, Ghose S, Niranjana G. Vaginal Fluid Urea and Creatinine in the Diagnosis of Premature Rupture of Membranes in Resource Limited Community Settings. *J Family Reprod Health [Internet].* 2017 [consultado 28 de julio de 2021]; 11: 43–49. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5664989/pdf/JFRH-11-43.pdf>
17. Zanjani MS, Haghighi L. Vaginal fluid creatinine for the detection of premature rupture of membranes. *J Obstet Gynaecol Res.* 2012;38:505-8. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2011.01692.x.
18. Carrillo H, Lucena C, Brito M, Lara A, Vásquez E. Rotura prematura de membranas: creatinina en fluido vaginal como marcador diagnóstico. *Rev Obstet Ginecol Venez [Internet].* 2006 [consultado 26 de julio de 2021];66(3):145-149. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322006000300003&lng=es
19. Urdaneta-García A, Reyna-Villasmil E, Torres-Cepeda D, Santos-Bolívar J, Mejía-Montilla J, Reyna-Villasmil N. Creatinina en flujo vaginal para el diagnóstico de rotura prematura de membranas. *Clin Invest Gin Obst.* 2015;42(2):61-65. DOI: 10.1016/j.gine.2013.10.003.
20. Maul H, Kunze M, Berger R. [Current approach in preterm prelabor rupture of membranes: new definitions? Is CRP determination useful? Are alternatives in sight?]. *Gynakologe.* 2021;1-9. German. DOI: 10.1007/s00129-021-04750-3.
21. Schmitz T, Sentilhes L, Lorthe E, Gallot D, Madar H, Doret-Dion M, *et al.* Preterm premature rupture of the membranes: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019; 236:1-6. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.02.021.
22. Conde-Agudelo A, Romero R, Jung EJ, García Sánchez AJ. Management of clinical chorioamnionitis: an evidence-based approach. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223:848-869. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.09.044
23. Lee J, Romero R, Kim SM, Chaemsaitong P, Yoon BH. A new antibiotic regimen treats and prevents intra-amniotic inflammation/infection in patients with preterm PROM. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(17):2727-37. DOI: 10.3109/14767058.2015.1103729.
24. Morris JM, Roberts CL, Bowen JR, Patterson JA, Bond DM, Algert CS, *et al.* PPRoMT Collaboration. Immediate delivery compared with expectant management after preterm pre-labour rupture of the membranes close to term (PPRoMT trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10017):444-52. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00724-2.
25. van der Ham DP, Vijgen SM, Nijhuis JG, van Beek JJ, Opmeer BC, Mulder AL, *et al.* PPRoMEXIL trial group. Induction of labor versus expectant management in women with preterm prelabor rupture of membranes between 34 and 37 weeks: a randomized controlled trial. *PLoS Med.* 2012;9:e1001208. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001208.
26. van der Ham DP, van der Heyden JL, Opmeer BC, Mulder AL, Moonen RM, van Beek JH, *et al.* Management of late-preterm premature rupture of membranes: the PPRoMEXIL-2 trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207:276.e1-10. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.07.024.
27. Quist-Nelson J, de Ruigh A, Seidler A, van der Ham D, Willekes C, Berghella V, *et al.* Preterm Premature Rupture of Membranes Meta-analysis (PPRoMM) Collaboration. Immediate Delivery Compared With Expectant Management in Late Preterm Prelabor Rupture of Membranes: An Individual Participant Data Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2018;131(2):269-279. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002447.
28. Wojcieszek AM, Stock OM, Flenady V. Antibiotics for prelabor rupture of membranes at or near term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(10):CD001807. DOI: 10.1002/14651858.CD001807.pub2
29. Magann EF, Haram K, Ounpraseuth S, Mortensen JH, Spencer HJ, Morrison JC. Use of antenatal corticosteroids in special circumstances: a comprehensive review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(4):395-409. DOI: 10.1111/aogs.13104.
30. Been JV, Degraeuwe PL, Kramer BW, Zimmermann LJ. Antenatal steroids and neonatal outcome after chorioamnionitis: a meta-analysis. *BJOG.* 2011;118(2):113-22. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2010.02751.x

31. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 713: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstet Gynecol.* 2017;130:e102-e109. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002237.
32. FIGO Working Group on Good Clinical Practice in Maternal-Fetal Medicine. Good clinical practice advice: Antenatal corticosteroids for fetal lung maturation. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;144:352-355. DOI: 10.1002/ijgo.12746
33. Palacio M, Cobo T, Figueras F, Gómez O, Coll O, Cararach V, *et al.* Previaible rupture of membranes: effect of amniotic fluid on pregnancy outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;138:158-63. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2007.08.014.
34. Falk SJ, Campbell LJ, Lee-Parritz A, Cohen AP, Ecker J, Wilkins-Haug L, *et al.* Expectant management in spontaneous preterm premature rupture of membranes between 14 and 24 weeks' gestation. *J Perinatol.* 2004;24:611-6. DOI: 10.1038/sj.jp.7211163.
35. Vergani P, Ghidini A, Locatelli A, Cavallone M, Ciarla I, Cappellini A, *et al.* Risk factors for pulmonary hypoplasia in second-trimester premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170(5 Pt 1):1359-64. DOI: 10.1016/s0002-9378(94)70156-3.
36. Kieffer A, Pinto Cardoso G, Thill C, Verspyck E, Marret S; Perinatal network of Haute-Normandie. Outcome at Two Years of Very Preterm Infants Born after Rupture of Membranes before Viability. *PLoS One.* 2016;11(11):e0166130. DOI: 10.1371/journal.pone.0166130.
37. Kibel M, Asztalos E, Barrett J, Dunn MS, Tward C, Pittini A, Melamed N. Outcomes of Pregnancies Complicated by Preterm Premature Rupture of Membranes Between 20 and 24 Weeks of Gestation. *Obstet Gynecol.* 2016;128:313-320. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001530. x

Recibido 26 de junio de 2023
Aprobado 19 de septiembre de 2023