

Ruptura prematura de membranas y parto pretérmino

I. Mediadores inflamatorios en la ruptura prematura de membranas

Javier Mancilla-Ramírez*

En la última década, y particularmente en los últimos cinco años, se ha logrado un importante avance en el conocimiento de la fisiopatología de este problema perinatal que preocupa a obstetras, pediatras y médicos responsables de la salud materno-infantil, por su fuerte asociación con el

parto de pretérmino y la morbilidad que éste conlleva. Aún en el caso de los embarazos a término, cuando el parto se prolonga más allá de las 24 horas de la ruptura de las membranas amnióticas, el riesgo de infección en el neonato y la madre aumenta significativamente.'

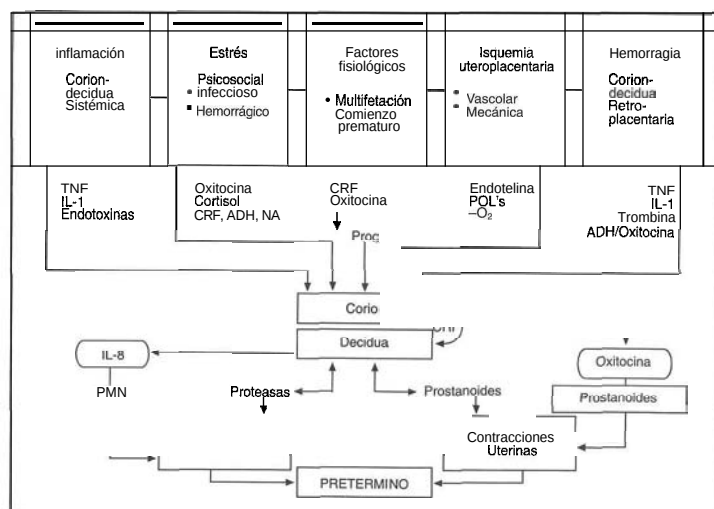


Figura 1. Esquema de los mecanismos fisiopatogénicos que intervienen en la ruptura prematura de membranas. La infección ascendente y la inflamación estimulan la producción local de endotoxinas y citocinas proinflamatorias, a su vez inducen la liberación de proteasas y prostanoides que, dependiendo de su magnitud, determinará la progresión del parto.

* Académico honorario de la Academia Nacional de Medicina de México.

Correspondencia y solicitud de reprints a: Javier Mancilla-Ramírez, Calle Jesús Menéndez R., s/n, Jm. 29, Col. Reforma 86080 V. México D.F.
 Tab. Tel: 01 93 151960

Los mecanismos patogénicos que explican la ruptura prematura de membranas (RPM) incluyen al estrés fetal y materno, a las infecciones ascendentes en las vías genitales y a hemorragia decidual, factores que también intervienen en la patogenia del parto de pretérmino (PPT). Independientemente de los procesos desencadenantes, los mediadores que participan en la ruptura de las membranas y el inicio del trabajo de parto coinciden con una vía patogénica que se caracteriza por la producción de proteasas y prostanoides inducida por mediadores inflamatorios, cuya magnitud determinará la progresión del parto.² (Figura 1).

Diversos marcadores clínicos, como los cambios en el cuello uterino, las contracciones uterinas, los cambios de conducta del feto, la expulsión de sangre por vagina y varios sistemas de puntuación de riesgo, como los que se mencionan en el cuadro I, se han intentado para predecir la inminencia del PPT. Sin embargo, ninguno de ellos tiene una sensibilidad mayor a 50%, lo cual ha hecho necesario buscar otros indicadores que permitan un diagnóstico más oportuno para establecer, con mayores posibilidades de éxito, la decisión de manejo correcta en cada caso.

Cuadro I. Factores de riesgo múltiples para ruptura prematura de membranas

Condición ¹	Riesgo(%)
Parto pretérmino previo	12.5
Estatura <1.52m	7.4
Edad <21 o >36 años	6.5
Nivel S.E. bajo	13.3

¹ Sensibilidad <59%; S.E. (Socioeconómico)

Mucho se ha escrito de la infección como causa de la RPM y el PPT, pero sólo recientemente se ha podido esclarecer que en muchos casos es más bien una consecuencia de la RPM, especialmente en los embarazos con menos de 32 semanas de gestación, en los que se observa un periodo de latencia mayor entre el rompimiento de las membranas y el inicio del trabajo de parto. Dicho periodo es más prolongado a medida que la edad de gestación del feto es menor, lo cual explica el

mayor riesgo de infección secundaria y la necesidad de tratar con antimicrobianos estos casos de RPM en forma temprana.³

La posibilidad de una infección asociada, como causa o consecuencia de la RPM, puede ser definida con más precisión ahora, gracias a la disponibilidad de marcadores bioquímicos que también pueden servir para determinar la inminencia de un PPT y la posibilidad de inhibirlo. Estos marcadores pueden ser cuantificados en diferentes líquidos corporales, como plasma, orina, saliva y líquido amniótico; pero, sin lugar a dudas, el avance más importante es la posibilidad de medir algunos de ellos en las secreciones cérvico-vaginales, lo cual disminuye notablemente las complicaciones atribuibles a los métodos invasivos que se requieren para la obtención de líquido amniótico o de plasma (Cuadro II).

Cuadro II. Marcadores bioquímicos que pueden servir para la predicción temprana de ruptura de membranas y del trabajo de parto pretérmino

1. Citocinas cérvico-vaginales (IL-6, IL-8)
2. Proteasas séricas y cérvico-vaginales
3. Marcadores de estrés materno y fetal
 - a. Hormonaliberadora de corticotropina en suero (CRH)
 - b. Estradiol, estrógeno (o ambos) en plasma, orina y saliva
4. Fibronectina fetal cérvico-vaginal

Las infecciones y otros procesos inflamatorios tienen efectos aceleradores del parto mediados por las citocinas pro-inflamatorias como la interleucina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF α), las cuales estimulan de manera directa la expresión de prostaglandinas (PG) en las membranas fetales y deciduas, a través de la activación de la enzima ciclooxigenasa, como se ilustra en la figura 2. Estas dos citocinas inducen la expresión de interleucina-6 (IL-6) por células de deciduas y membrana coriónica, por lo que un gran aumento de las concentraciones de IL-6 en el líquido amniótico se asocia particularmente con la presencia de infecciones intra-amnióticas y su determinación es útil también para predecir infección en el neonato.⁴ La IL-6 aumenta la producción de prostanoides y la

liberación de endotelina amniótica, lo que favorece el trabajo de parto. Es importante mencionar que la IL-6 disminuye la expresión de IL-1 y de TNF α , por lo que la magnitud de su incremento va en proporción a la intensidad del estímulo inflamatorio mediado por estas dos citocinas,⁵ lo cual explica su importancia como indicador de inflamación y de infección, aunque en realidad la IL-6 no sea propiamente una citocina pro-inflamatoria.

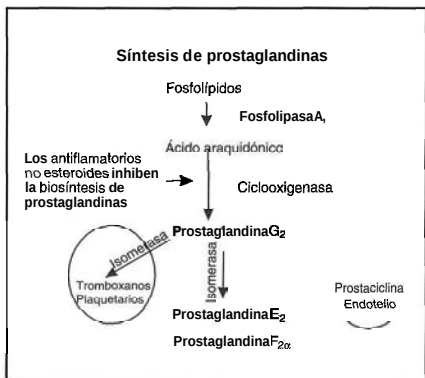


Figura 2. Esquema de la síntesis de prostaglandinas que se forman a partir del ácido araquidónico esterificado liberado por acción de la fosfolipasa A_2 y que constituye la fase de inicio del trabajo de parto.

En un estudio de 161 embarazadas asintomáticas entre las 24 y 36 semanas de gestación, Lockwood y col.⁶ midieron IL-6 en secreciones cervicales y vaginales cada 3 o 4 semanas, habiendo observado un incremento de 3 a 4 veces en las concentraciones de IL-6 en las mujeres que desarrollaron PPT, en comparación con las que llegaron al término de embarazo. Un acifrado IL-6 mayor de 250 pg/ml en esas secreciones puede predecir el PPT con una sensibilidad variable entre 35 y 70%, y especificidad entre 80 y 90%. Aunque se mostró como un indicador relativamente poco sensible, la IL-6 cervico-vaginal es un factor discriminativo específico, que permite identificar a las mujeres que finalizarán en un parto antes del término.

Otro importante mediador de inflamación en la RPM e indicador de infección lo constituye la interleucina-8 (IL-8), citocina que induce quimiotaxis de granulocitos y favorece el escape vascular de éstos hacia los tejidos inflamados o infectados. Los leucocitos polimorfonucleares (PMN) liberan elastasas que degradan la matriz de colágena intracelular en amnios, corion y decidua, lo cual intensifica los cambios del cuello uterino, la separación del corion de la decidua y la ruptura de las membranas, actuando como amplificador de los efectos de las metaloproteasas inducidas por IL-1 y TNF α . La IL-8 puede ser medida también en las secreciones cervico-vaginales⁶ y la magnitud de su incremento se correlaciona directamente con la progresión del PPT.⁷

En un estudio reciente que realizamos en el Instituto Nacional de Perinatología, se separaron células mononucleares de sangre del cordón umbilical de neonatos entre 28 y 36 semanas de edad gestacional de sangre de sus madres y se estimularon con lipopolisacárido (LPS) de *Escherichia coli* 055:B5 para determinar su capacidad de producir IL-1 e IL-6, observándose que los neonatos producen una mayor cantidad de estas dos citocinas y que al agregar un antagonista natural de IL-1 (IL-1ra) se inhibió en ambos grupos la producción de IL-1, pero no la de IL-6 (Figura 3). Estas observaciones son consistentes con lo reportado por Romero y col.,⁸ quienes observaron grandes cantidades de IL-1ra en líquido amniótico, que podría actuar como un importante modulador de IL-1 para evitarse el PPT.

En presencia de infección intra-amniótica, las concentraciones de IL-1ra no se incrementan significativamente, debido a un aumento preferencial de las citocinas pro-inflamatorias como respuesta natural a la infección, lo cual hace que se rompa el equilibrio de un embarazo normal y se produzca RPM y PPT. En estos casos, la relación entre las concentraciones de IL-1ra y de IL-1 no son mayores de 3:1, mientras que se requieren proporciones mayores de 100:1 para que se inhiba la producción de PG por estímulo de IL-1, explicando así la importancia del equilibrio entre estos mediadores para el desarrollo de RPM y trabajo de parto en presencia de infección. Este mismo fenómeno se observa con TNF α y sus inhibidores naturales,

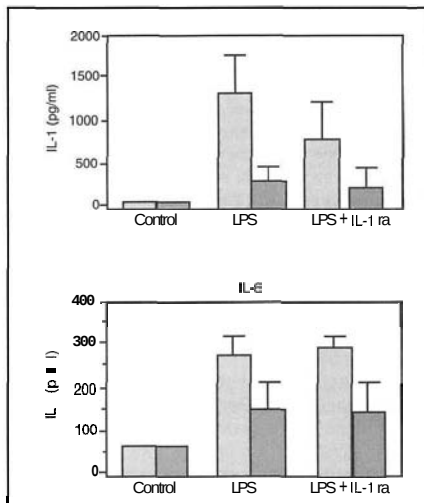


Figura 3. Producción de IL-1 y de IL-6 por células mononucleares obtenidas de sangre del cordón umbilical de neonatos (n=18) de sangre venosa de sus madres, estimulada *in vitro* con lipopolisacárido (LPS) de *Escherichia coli*. Al adicionar un antagonista natural de IL-1 (IL-1ra) se inhibió la producción de IL-1, pero no la de IL-6.

representados por los receptores solubles para TNF. El efecto modulador del IL-1ra se presenta como una buena posibilidad de intervención para inhibir el PPT, a la vez que se instituye el tratamiento antimicrobiano adecuado. Su efecto antiinflamatorio ha sido plenamente demostrado en otros modelos experimentales de infección?

Las expectativas de lograr a corto plazo un diagnóstico oportuno de RPM con el auxilio de marcadores bioquímicos medidos en secreciones cervico-vaginales, de predecir con mayor certeza la inminencia de PPT y de discriminar tempranamente la RPM con y sin infección, hacen necesario que se incrementen los esfuerzos por contar con las

instituciones de salud de nuestro país con los métodos de medición de estos mediadores inflamatorio~que pueden marcar la diferencia en el criterio de decisión correcto y el resultado final deseado de la intervención terapéutica en esta entidad nosológica, que aún reserva muchos puntos de controversia que exigen más y mejor investigación.

Referencias

- Gaitán-Meza JJ, Mancilla-Ramírez J, Arredondo-García JL, Alcalá-Padilla L, Ramírez-Valdivia JM, Anthon-Rendón J, Aguilar-Benavides S. Etiología de sepsis neonatal y sensibilidad a los antibióticos en el Nuevo Hospital Civil de Guadalajara. *Enf Infecc Microbiol (Mex)* 1996;16:80-85.
- Lockwood CJ. Diagnóstico de trabajo de parto pretérmino y predicción del parto pretérmino. *Clin Obstet Gynecol Norteam* 1995;4:647-659.
- Linder N, Ohel G, Gazit G, Keidar D, Tamir I, Reichman B. Neonatal sepsis after prolonged premature rupture of membranes. *J Perinatol* 1995;15:36-38.
- Gómez R, Ghezzi F, Romero R, Muñoz H, Tolosa JE, Rojas I. Trabajo de parto prematuro e infección intramniótica. Aspectos clínicos y función de las citocinas en el diagnóstico y la fisiopatología. *Cin Perinatol Norteam* 1995;2:267-326.
- Schindler R, Mancilla J, Endres S, Ghorbani R, Clark SC, Dinarello CA. Correlations and interactions in the production of IL-6, IL-1 and TNF by human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood* 1990;75:40-47.
- Lockwood CJ, Ghidini A, Wein R, Lapinski R, Casal D, Berkowitz RL. Increased interleukin-6 concentrations in cervical secretions are associated with preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1097-1102.
- Saito S, Kasahara T, Kato Y, Ishihara Y, Ichijo M. Elevation of amniotic fluid interleukin-6 (IL-6), IL-8 and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) in term and preterm parturition. *Cytokine* 1993;5:81-88.
- Romero R, Sepúlveda W, Mazor M, Brandt F, Cotton DB, Dinarello CA, Mitchell MD. The natural interleukin-1 receptor antagonist in term and preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:863-872.
- Mancilla J, García P, Dinarello CA. IL-1 receptor antagonist can either protect or enhance the lethality of *Klebsiella pneumoniae* sepsis in newborn rats. *Infect Immun* 1993;61:926-932.

II. Vitamina C y ruptura prematura de membranas corioamnióticas

Esther Casanueva,* Felipe Vadillo-Ortega,**Francia Pfeffer,* Elizabeth Tejero *

La ruptura de membranas amnióticas (RPM) se define como la pérdida de continuidad de las membranas corioamnióticas que se presenta disociada del trabajo de parto. En general se considera que si la RPM se presenta hacia el final de la gestación y unas horas antes del inicio del trabajo de parto es poco probable que esta complicación represente algún riesgo para la madre o el producto. Sin embargo, si la ruptura se presenta antes del término de la gestación o transcurren más de dos horas entre la RPM y el inicio de trabajo de parto, es muy probable que en la mujer se presenten infecciones, mientras que en el neonato surgen todas las agravantes de la prematuridad. La frecuencia de presentación es variable, pues depende tanto del nivel de desarrollo como de los diversos estratos sociales dentro de un mismo país, y es más frecuente entre la población más desprotegida. En el Instituto Nacional de Perinatología en el periodo de 1983 a 1993 tuvo una prevalencia de 10% y fue la principal causa materna de mortalidad neonatal.¹

Desde un punto de vista mecánico, la RPM es resultado de la disminución de la fuerza tensil de las membranas del tejido corioamniótico.² De hecho, las membranas provenientes de casos con RPM, contienen menor cantidad de colágeno,^{3,4} por lo que se presume que son menos flexibles y por ende menos resistentes a las agresiones físicas como la sobredistensión, las contracciones uterinas o las infecciones cervicovaginales.

La falta de colágeno se debe a un aumento en la degradación, a una disminución en la síntesis o a una combinación de ambos. Nuestro grupo de trabajo ha demostrado que ambos mecanismos están presentes en los casos con RPM.

Síntesis. Quizás la función mejor caracterizada de la vitamina C es su participación en la hidroxilación de la prolina y la lisina en los residuos de procolágeno. Estas reacciones son catalizadas tanto por la prolilhidroxilasa como por la lisil hidroxilasa, además de que requieren de la presencia de Fe^{++} y ascorbato. Estas reacciones se encuentran claramente caracterizadas en los fibroblastos y nuestro grupo de trabajo ha demostrado que también se producen en cultivo celular de membranas amnióticas.⁷ Por otra parte, también se ha planteado que el ascorbato quizás es capaz tanto de modular la expresión de mensajeros en la síntesis de colágeno como de modular la expresión génica de las colágenas tipo I, III y IV de las cuales las 2 primeras están presentes en las membranas. De ser cierto, lo anterior, quedaría claro que la participación de la vitamina C en la síntesis de colágeno va más allá de su papel como agente reductor.

Degradación. En cultivo celular y en estudios *in vivo* se ha demostrado que el aumento en el catabolismo fisiológico de los elementos de matriz extracelular, se debe al incremento de diversas metaloproteasas (MMP).⁵ Por otra parte, también se ha demostrado en cultivo celular, que la vitamina C modula la expresión génica a nivel transcripcional de la MMP-2 en la membrana corioamniótica humana (trabajo enviado a publicación). Lo que permite establecer que la disponibilidad de vitamina C es uno de los determinantes de la degradación de la colágena presente en las membranas corioamnióticas.

* Instituto Nacional de Perinatología.

** Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán".

Correspondencia y solicitudes sobre: Esther Casanueva, Instituto Nacional de Perinatología, Subdirección de Investigaciones en Salud Pública, Departamento de Investigación en Nutrición, Montes Jiracs 800, Lomas de Virreyes, 11000 México, D.F.

A partir de lo anterior, se puede postular que a nivel molecular la deficiencia de vitamina C, participa en la RPM a través tanto de la disminución en la síntesis como del incremento en la degradación.

Ello no significa que la disponibilidad de ascorbato sea la única determinante de la RPM, de hecho, aún quedan muchas facetas por explorar y la magnitud real de la participación del estado de nutrición en vitamina C en la RPM quizás deba explorarse por medio de estudios clínicos controlados.

Una de las ventajas del modelo de vitamina C y RPM, es que permite explorar diferentes niveles de análisis. De esta manera es factible contar, por un lado, con experimentos tanto moleculares como celulares, y por la otra, con observaciones clínicas y epidemiológicas.

En estudios realizados en mujeres embarazadas, hemos demostrado que la disminución intracelular de la vitamina C (vitamina C leucocitaria) es un factor asociado a la RPM.⁸ El estudio fue realizado en una cohorte de gestantes, mismas que fueron evaluadas cada mes a partir de la semana 20 de la gestación y hasta la resolución del mismo. En cada evaluación se tomó una muestra de sangre venosa para determinar la concentración leucocitaria de ascorbato (indicador de reserva de vitamina C), y se encontró que la disponibilidad de vitamina C hacia la semana 28 de la gestación ($\leq 18 \mu\text{g}/10^9$ células $p < 0.05$) fue la que mostró mayor valor predictivo con respecto a la presencia de RPM. La relación temporal entre ambas observaciones, la plausibilidad del mecanismo propuesto y la fuerza de la asociación documentada determinan que se trata de una relación causal.

Considerando que la infección cervicovaginal tiene un importante papel en la génesis de la RPM, y que por otro lado, la disponibilidad del ácido ascórbico afecta la capacidad de respuesta inmune a través de diferentes vías, se consideró pertinente evaluar la interacción entre estos tres factores. En un estudio de casos (mujeres con tres evaluaciones consecutivas) se realizó en la evaluación intermedia se hubiera documentado infección cervicovaginal, y testigos (mujeres con tres evaluaciones consecutivas sin infección cervicovaginal) anidado en una cohorte. Se seleccionaron 46 gestantes pareadas por edad gestacional (± 1 semana) y concentración leucocitaria inicial de

vitamina C ($\pm 2 \mu\text{g}/10^9$ células) y se compararon sus concentraciones leucocitarias de vitamina C antes, durante y después del proceso infeccioso y se encontró que durante la infección independientemente del agente causal, se producía una disminución estadísticamente significativa de la concentración leucocitaria de vitamina C, que no podía ser explicada por la leucocitosis (trabajo enviado a publicación).

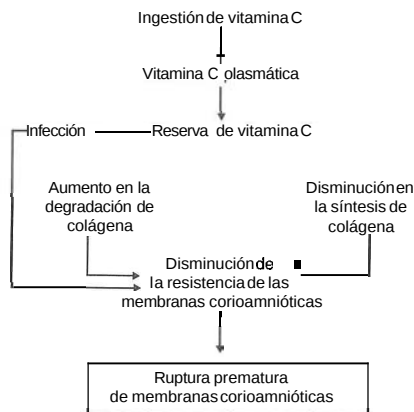
Por otra parte, también se ha documentado un efecto sinérgico entre las concentraciones bajas de vitamina C y la presencia de infecciones cervicovaginales y la RPM. En un estudio de seguimiento en el que se evaluó cada mes a las gestantes y en las cuales se hizo la búsqueda propositiva de infecciones cervicovaginales a través tanto de exploración física como de cultivo de exudado vaginal, se encontró que la prevalencia de RPM fue de 45, 32 y 12% para las mujeres con concentraciones leucocitarias bajas ($\leq 18 \mu\text{g}$ de vitamina C/ 10^9 células) y presencia de infección, gestantes con bajas concentraciones leucocitarias y sin infección y mujeres sin infección y con concentraciones adecuadas de vitamina C leucocitaria respectivamente. Cabe mencionar que en esta cohorte no fue posible identificar mujeres infectadas con concentraciones adecuadas de ácido ascórbico, lo que una vez más indica que los procesos infecciosos consumen vitamina C (datos no publicados).

En el esquema 1 se ilustra un modelo para explicar las interacciones entre RPM y estado de nutrición en vitamina C.

Dependiendo de la región estudiada en México se pueden encontrar tanto zonas con consumo insuficiente de vitamina C, como áreas con consumo adecuado, lo cual haría suponer que en México, la frecuencia esperada de RPM sería baja, sin embargo, algunas estadísticas hospitalarias muestran lo contrario. Lo anterior puede ser causa de que la vitamina C no tiene un papel preponderante en la génesis de la RPM o bien que las recomendaciones dietéticas se encuentren subestimadas. De hecho, al revisar las bases de la recomendación dietética de vitamina C para gestantes se encuentra que es una extrapolación de las recomendaciones para varones adultos. De esta manera a pesar de que el consumo dietético de vitamina C, suele ser suficiente (según la recomendación poblacional), en el grupo de gestantes que hemos estudia-

Esquema 1

Interacciones entre la vitamina C y la RPM



do, ha sido posible documentar casos con concentraciones marginales de vitamina C leucocitaria.⁹ Cabe mencionar que en la población estudiada hemos documentado que a lo largo del año calendario, la ingestión de vitamina C se mantiene entre 60 y 140 mg/día (la recomendación es de 80 mg/día) y lo que varían son las fuentes de la misma.

Con el objeto de identificar la ingestión de vitamina C que permite saturar la reserva leucocitaria de vitamina C sin incrementar de manera significativa la excreción urinaria de la misma, se realizó un estudio de saturación, en el cual a la dieta habitual (por razones éticas no se realizó un estudio de depleción/saturación) se le agregaron 50, 100, 150 y 200 mg/día de ácido ascórbico. Este estudio mostró que al agregar 100 mg/día a la dieta habitual permitió alcanzar la meseta de la concentración leucocitaria de vitamina con una excreción urinaria de al rededor 3 mg/dL de ascorbato.

Se calcularon las ecuaciones de regresión que mejor se ajustaron a los cambios de las concentraciones de vitamina C en plasma, leucocitos y orina. Las ecuaciones encontradas se describen a continuación (datos preliminares):

Concentración de Vitamina C

Plasma = $0.599 + 0.0815 \text{ ds (dosis de suplemento mg)}$

$R^2 = 48.0\% \text{ } p < 0.01$

Leucocitos = $14.9 + 0.104 \text{ ds} - 0.000508 \text{ ds}^2$

$R^2 = 10.0\% \text{ } p < 0.03$

Orina = $-0.019 + 0.0695 \text{ ds} - 0.0028 \text{ ds}^2$

$R^2 = 14.9\% \text{ } p < 0.01$

Cabe mencionar que con las concentraciones ensayadas no se logró identificar un punto de saturación para la concentración plasmática de la vitamina y que añadiendo 150 mg/día de vitamina C a la dieta habitual se produce un descenso en la concentración leucocitaria y una disminución en la excreción urinaria.

Con base en lo anterior, se puede hipotetizar que quizás la recomendación dietética de vitamina C es insuficiente y que tal vez requiere incrementarse. Por otra parte, es necesario probar que al mantener saturada la reserva de vitamina C leucocitaria, se produce una disminución en la frecuencia de infecciones -particularmente las cervicovaginales- se incrementa la síntesis de colágeno en las membranas corioamnióticas al mismo tiempo que disminuye su degradación prematura con la consecuente disminución en la incidencia de RPM.

Referencias

1. Instituto Nacional de Perinatología 1983-1993. Pérez Segura J (editor) INPer 1993.
2. Kanayama N, Terato T, Kawashima Y, et al. Collagen types in normal and prematurely ruptured amniotic membranes. J Obstet Gynecol 1985;153:899-903.
3. Skinner J, Campos G, Liggins G. Collagen content of human amniotic membranes: effect of gestational length and premature rupture. Obstet Gynecol 1981;57:487-489.
4. Vadillo-Ortega F, González G, Furth E, Lei H, Muschell R, Stetler-Stevenson W, Strauss J. 92 kDa type IV collagenase matrix metalloproteinase-9 activity in human amnion chorion increases with labor. Am J Pathol 1995;46:148-156.
5. Vadillo-Ortega F, Pfeffer F, Bermejo ML, et al. Factores dietéticos y ruptura prematura de membranas. Efecto de la vitamina C en la degradación de la colágena en el corioamnios. Gin Obstet Mex 1995;63:158-162.
6. Applin J, Campbell S, Donnai P, Barel J, Allen T. Importance of vitamin C in maintenance of the normal amnion: A experimental study. Placenta 1986;7:377-389.
7. Casanueva E, Pfeffer F, Magaña L, Báez A. Incidence of premature rupture of membranes in pregnant women

with low leukocyte levels of vitamin C. *Europ J Clin Nutr* 1991;45:401-405.

8. Casanueva E, Polo E, Tejero E, Meza C. Premature rupture of amniotic membranes as function assessment of vitamin C status during pregnancy. *Maternal Nutrition*

and pregnancy outcome. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 677:369-370.

9. Tejero E, Polo E, Pfeffer F, Meza C, Casanueva E. Leukocyte ascorbic acid during pregnancy. Seasonal variation in a tropical country. *Nur Res* 1994 14:287-292

III. Complicaciones en la ruptura prematura de las membranas

José Roberto Ahued-Ahued*

Introducción

La ruptura prematura de las membranas (RPM) es un problema de salud pública, puesto que condiciona el gran riesgo de afectar el bienestar del binomio materno fetal, esta contingencia obstétrica motiva altos índices de prematuridad e infección perinatal que repercute en el estado del producto; desde el punto de vista de salud materna se incrementa la morbilidad al favorecer los procesos infecciosos y la operatoria obstétrica.

El diagnóstico y los protocolos de manejo de este incidente son controvertidos, se requiere de alta tecnología en ocasiones y la individualización de cada caso es de capital importancia para obtener los mejores resultados y modificar en un momento dado las normas establecidas en los diversos servicios de Gineco-obstetricia.

Todos los trabajos, tanto nacionales como extranjeros, ponen en discusión, la interrupción inmediata del embarazo con RPM en embarazos de pretérmino con el riesgo de inmadurez respiratoria del producto o la disyuntiva de una actitud expectante con la posible complicación infecciosa materna. Esto fundamenta la utilización de un buen juicio clínico apoyado en la tecnología perinatal para evaluaciones individualizadas y conductas diferentes en cada caso.

El período de latencia es el tiempo que transcurre entre la ruptura espontánea de las membranas y la iniciación de las contracciones uterinas efectivas.

En 1894 casos de RPM los doctores Gunn, Michel y Morton,⁸ determinaron que dicho período de latencia varió con el grado de madurez fetal. El parto se presentó en las primeras 24 horas en un 81% de los fetos maduros; 51% en prematuros y 26% en inmaduros, Karchmer refiere en un estudio de 1000 casos con RPM inicio del trabajo de parto en las primeras 24 horas 42.4% y a las 48 horas 61.6%.⁵

Para el diagnóstico (que no es fácil ni seguro), se requiere de una serie de acciones que por lógica se iniciarán con la clínica, a base de un interrogatorio y exploración muy cuidadosa, apoyándose además en métodos indirectos de los más simples a los que requieren mayor tecnología.

Con la idea de sentar las bases de una conducta terapéutica señalaremos en primer lugar las complicaciones que trae consigo este incidente, para después abordar la resolución obstétrica con base a las experiencias reportadas de varios servicios gineco-obstétricos nacionales y extranjeros.

Se señala en primer lugar la prematuridad con una frecuencia de 9 a 40% y con un promedio de 20%, si esto se compara con las cifras reportadas en la población general y que van de 7 a 13.2%, sin duda son significativos.⁵

Director general del Instituto Nacional de Perinatología, presidente de la Asociación Mexicana de Medicina de la Reproducción, Académico titular de la Academia Mexicana de Cirugía
Correspondencia y solicitud de sobretiros: José Roberto Ahued-Ahued, Director general del Instituto Nacional de Perinatología, Montes Urales, Num 800, Lomas de Virreyes. 11000 México, D.F.

Otro aspecto es la frecuencia con la que se presentan el prolapso y compresión del cordón, la presentación pélvica y en general los anormales ideales que incrementan la operatoria obstétrica. El parto pélvico en el prematuro arroja cifras de morbilidad muy altas, Bréese⁸ reporta una mortalidad de 51% en contraste con un 26% de fetos pretérmino pero con presentación cefálica; Gunn reporta 36.2% de mortalidad en fetos menores de 2 500 gramos con presentación pélvica en comparación con 11.2% en presentación cefálica de igual peso.⁹

La infección amniótica se presenta como promedio en el 26.4% en comparación con un 9.1% de la población general, es directamente proporcional al número de horas posterior a la RPM y al número de exploraciones vaginales que se realicen. En 1968, Tommasi y Ahued,¹⁻⁵ reportaron con relación al número de horas posterior a la RPM e infección amniótica, hasta 6 horas un 9%, de 6 a 24 horas 29% y de más de 48 horas hasta un 48%. La infección amniótica fue reportada por nosotros en un estudio anterior en un 29% en pacientes con más de 24 horas posterior a la RPM, Karchmer en 10.2% y Wulfovich en 26.4%.⁵ Se debe tomar en cuenta el nivel de atención de la unidad que reporta sus experiencias.

La infección de las membranas corioamnióticas se ha referido en la literatura mundial con una frecuencia que varía de 7% a un 29.5%.⁷

Son varios los factores que se han señalado como agentes causales de esta infección, entre los cuales ocupa un lugar sobresaliente la RPM, sin embargo se señala que la cavidad amniótica con membranas íntegras no es estéril y Acosta B.,⁷ refiere hasta 20% de cultivos positivos efectuados en estas pacientes. Su origen corresponde en la mayoría de los casos contaminados por vía ascendente de las membranas causada por la flora vaginal cuando hay solución de continuidad de las membranas, por contaminación del corion íntegro, o bien, por colonización bacteriana por vía hematogénica; es importante la virulencia del germen, la cantidad del inoculo y su capacidad para romper las membranas destacando la *Escherichia coli*, el *Streptococcus B* y el *Stafilococcus*.⁸

En 1993 Toth correlaciona la enfermedad inflamatoria pélvica, el uso de DIU y varios compañeros sexuales, con la frecuencia de la infección amniótica.⁵

La incidencia de la infección materna guarda una relación directa con el período de latencia, diferentes estudios demuestran sin tomar en cuenta la edad gestacional y el peso del producto que la curva se dispara a partir de las primeras 24 horas y la corioamnionitis es por lo menos 10 veces más frecuente a las 72 horas. Si se considera la infiltración de neutrófilos en el corion un índice de infección, 10% de las pacientes presentan evidencias histológicas 12 horas, después de que ha ocurrido la ruptura, 30% a las 24 horas y 45% a las 48 horas y más de la mitad a las 72 horas sin embargo, el criterio histológico de infección no necesariamente corresponde con la certificación de cultivos en la madre o el recién nacido.^{3,8}

Para la detección temprana del desarrollo de una corioamnionitis contamos con la clínica, y el laboratorio otorga un gran soporte.

Clínica

Frecuencia cardíaca materna y fetal
Temperatura materna
Características del líquido amniótico

Laboratorio

Fórmula blanca con diferencial, velocidad de sedimentación, cultivo del líquido amniótico, proteína C reactiva.

Las complicaciones maternas asociadas a la corioamnionitis son entre otras:

Endometritis en un 14 a un 25%, infección de las heridas quirúrgicas en un 8 a 11%, a veces se producen infecciones peritoneales y choque endotóxico aunque Bobitt y colaboradores¹⁰ mencionan que puede existir corioamnionitis sin síntomas maternos y contribuir a la morbilidad materno fetal.

Un buen esquema de manejo es el ingreso de la paciente, toma de líquido mediante especuloscopia para diagnóstico, cultivo y valoración de madurez pulmonar, toma de frecuencia cardíaca materna y fetal cada 2 horas y la temperatura materna c/2 horas.

La biometría hemática con diferencial, la velocidad de sedimentación y la amniocentesis para efectuar el diagnóstico de madurez pulmonar y el cultivo de aerobios, anaerobios y la búsqueda de estreptococo B. hemolítico.

Debe efectuarse una gráfica de los parámetros clínicos (pulso, temperatura y frecuencia cardíaca fetal).

La proteína C reactiva seriada tiene una sensibilidad de 88% y una especificidad de 96%. Existe una correlación significativa entre el grado de infección, la hipotermia y la concentración de proteína C reactiva más elevada cuando hay un síndrome febril y menor cuando existe inflamación leve del lecho subcorial.

La morbilidad neonatal asociada a la RPM es reportada de la siguiente manera: sépsis en 26.32%, síndrome de dificultad respiratoria 24.54%, apnea 5.45% y taquicardia transitoria en 4.54%.

La mortalidad perinatal en la población general es de 2.6 a 1%, si se asocia a prematuridad se eleva del 25 a 50% con promedio de 31%.

Causas fundamentales

Síndrome de dificultad respiratoria (29 a 70%)
Infección (3 a 19%)
Asfixia (5 a 46%)
Malformaciones congénitas (10 a 27%)

La morbilidad materna depende de la vía de la resolución obstétrica siendo mayor si la paciente es intervenida a un acto quirúrgico: endometritis en cerca de 25%, e infecciones de la pared en cerca de 10%.^{4,5}

En cuanto a la mortalidad materna de acuerdo a un período de latencia de 24 horas en pacientes hospitalizadas es de 1.7 por 10 mil nacidos vivos, pero si el período de latencia es más de 48 hrs., asciende a 8.6 por 10 mil nacidos vivos, en reportes en la literatura sobre todo de países en vías de desarrollo.

En términos generales hasta hace poco tiempo el diagnóstico de RPM condicionaba la interrupción inmediata de la gestación, cualquiera que fuese la edad de la misma y las condiciones fetales; con base a la mejor tecnología para el diagnóstico de la madurez fetal que permite una mayor sobrevivencia, es que han salido reportes de una conducta conservadora basados en la alta incidencia de la morbilidad y mortalidad fetal, cuando se extrae el feto muy prematuramente.

Estos criterios, por un lado, se basan en una correlación con los mecanismos de inhibición bacteriana presentes en el líquido amniótico de fetos menores de 36 semanas, demostrándose además que el estrés fetal por la misma ruptura de membranas, condiciona producción de corticoides fetales que inducen una madurez pulmonar más temprana (Richardson Thibeault y Emmanouilides).³ El uso de corticoides exógenos en fetos de edad gestacional entre las 28 y 32 semanas llamado este período como crítico para la madurez pulmonar favoreciendo ésta y la utilización de la amniocentesis para investigar la madurez en general del producto y en particular la pulmonar, o bien el uso de uno de los inhibidores, son actitudes que se presentan a la discusión el ser intervencionista o conservador en la resolución de estos casos.

Existen una serie de normas generales en las cuales están de acuerdo la mayoría de los autores y que pueden ser aplicables en todos los casos:

1. Reducir al mínimo indispensable las exploraciones vaginales.
2. Los riesgos de infección son mayores en pacientes hospitalizadas que en las que permanecen en su domicilio, sin embargo en estas últimas el diagnóstico temprano de infección es difícil.
3. Debe realizarse con frecuencia la toma de signos vitales, así como determinar la fórmula blanca con diferencial, la velocidad de sedimentación y los cultivos según sean necesarios.
4. Se requiere de la colaboración de unidades de Perinatología para el diagnóstico de madurez pulmonar, vigilancia fetal y medición del diámetro biparietal.

5. Deben usarse los antibióticos con fines curativos y no profilácticamente; en nuestra experiencia la penicilina sódica cristalina a altas dosis es de gran utilidad.
6. Al menor signo de infección el útero debe ser evacuado de inmediato cualquiera que sea la edad gestacional y el tamaño fetal. La ruptura prematura de membranas por sí misma no es indicación de cesárea.
7. Los casos de presentación pélvica se manejan mejor por operación cesárea que por vía vaginal sobre todo en embarazos menores de 36 semanas.

En la clínica obstétrica cada vez adquiere mayor importancia la corionionitis asintomática no relacionada con la ruptura prematura de membranas, siendo un factor frecuente en su asociación con el nacimiento pretérmino, así como en la repercusión que tiene sobre todo la infección puerperal. En todos los casos debería hacerse el estudio anatómopatológico de la placenta que nos sirve para documentar el proceso infeccioso, o bien, llevarnos al uso temprano de antibioticoterapia.

Referencias

1. Ahued AJR, y cols. Ruptura Prematura de Membranas. (Análisis de 520 casos). Ginec Obstet Mex 1986;54:159-163.
2. Pfeffer F, Magaña L, Avila RH, Casanueva E. Factores de Riesgo en la R.P.M. Perinatol Reprod Hum 1988;2(4):179-185.
3. Gluck L. Valoración de la Madurez Funcional del Feto, Clin Obstet Ginecol 1978;2:583-596.
4. Johnson TR, Schneider J. Steroids in Premature Rupture of Membranes. New Engl J Med 1978;298(1):56-57.
5. Karchmer S, y cols. Ruptura Prematura de Membranas. Análisis de 1000 casos. IV Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia 1963. p. 484.
6. Pfeffer F, Casanueva E, Magaña L. Impacto de la Ruptura Prematura de Membranas en el Recién Nacido. Perinatal-Reprod Hum 1990;4(1):4-7.
7. Romero GG, y cols. Algunos Factores Predictivos de Corionionitis en Pacientes con R.P.M. Ginec Obstet Mex 1987;55:266-270.
8. Tomasi E, Ahued JR. Infección del Líquido Amniótico. Ginec Obstet Mex 1988;23:565-568.
9. Vadillo OF, y cols. Mecanismos Moleculares de la Patogénesis de la Ruptura Prematura de Membranas amnióticas. Ginec Obst Mex 1990;58:155-163.

IV. Ruptura prematura de membranas y parto pretérmino

José Luis Arredondo-García*

Uno de los programas prioritarios en salud en nuestro país es la atención materno infantil, tanto por la enorme proporción de población en edad reproductiva, como las repercusiones que tiene el presentar un problema de salud durante este período. Los costos en vida, calidad de vida y recursos económicos son enormes cuando nos enfrentamos a un caso de ruptura de membranas y la presencia de un parto pretérmino.

Normalmente la ruptura de membranas corioamnióticas coincide con la dilatación del cuello uterino; cuando se presenta una disociación en la presentación de estos fenómenos con la pérdida de estas estructuras y la presencia de continuidad entre vagina y cavidad uterina, el riesgo de complicaciones es muy alto.

Existen múltiples evidencias de que la ruptura prematura de membranas es una de las principales causas del parto pretérmino y del incremento en los

* Director de Investigación del Instituto Nacional de Perinatología. Académico numerario de la Academia Nacional de Medicina. Correspondencia y Solicitud de sobretiros: Dr. José Luis Arredondo García, Dirección de Investigación, Instituto Nacional de Perinatología, Montes Urales Núm. 800, Lomas de Virreyes, 11000 México. D.F. Tel: 202 9381

costos de atención médica.' Como causas de la rupturaprematurademembranassehanpropuestos numerosos factores, siendo los más estudiadosla presencia de infección cervical, cuyo diagnóstico temprano requiere de un conjunto de técnicas por parte del médico que desafortunadamente no son utilizadas en forma rutinaria. Como consecuencia de los cambios hormonales normales de la gestación, es muy frecuente que en la mujer embarazada se observe incremento del fluido transvaginal y secreción cervical por lo que en ocasiones no se sospecha la existencia de infección local, esto es común cuando no hay presencia de síntomas y/o no se explora a la paciente lo cual eleva el riesgo de problemas de infertilidad, embarazos ectópicos y de una amplia gama de complicaciones en la etapa perinatal o puerperal, uno de estos problemas es el parto pretérmino por ruptura prematura de membranas.

Antecedentes

La prevención de una entidad patológica es tanto mas necesariacuantomayor sea su repercusión en la salud de la comunidad. Tal es el caso del parto pretérmino -antes de 37 semanas de embarazo completas- que registra la mayor prevalencia de complicaciones que provocan morbimortalidad perinatal; diversos autores lo ubican entre 10 y 12% del total de los nacimientos ocurridos en nuestro país, con una mortalidad global que oscila entre 25 y 50%, dependiendo de los recursos para su atención y una morbilidad, expresada principalmente en la

esfera neurológica, que varía entre estos mismos porcentajes, de acuerdo con las pruebas utilizadas por los investigadores para valorar el daño.

En el Instituto Nacional de Perinatología 73% de las muertes ocurridas en el periodo neonatal se presentan precisamente en productos prematuros o -Ante este panorama de extraordinaria gravedad, llama la atención lo poco que se ha logrado abatir su frecuencia; tradicionalmente la uteroinhibición ha sido considerada como la acción preventiva esencial del parto pretérmino pero por ser aplicada en presencia ya de una entidad francamente patológica, como es la amenaza de parto pretérmino, su utilización es tardía. Después de varios años de uso de fármacos tocolíticos, las cifras nacionales de prematurazgo no han disminuido y sólo algunos hospitales aislados que han sistematizado cuidadosamente su uso logran un descenso significativo.

Hoy en día se pretende que la aplicación de medidas preventivas se extienda verdaderamente a la fase prepatogénica del padecimiento, antes de que se rompa el equilibrio de salud, incidiendo en los factores que predisponen o determinan el aumento anormal de la contractilidad uterina antes del término. Así pues, el parto pretérmino podría ser evitado con medidas diferentes según el momento y los recursos disponibles en momentos específicos de su historia natural, tendientes a evitar; la instalación de contracciones anormales (prevención primaria), del parto, (prevención secundaria) o de las secuelas del nacimiento (prevención terciaria). (Cuadro I)

Cuadro I. Niveles de prevención en la historia natural del parto pretérmino

1"	2"	3"
Pre-patogénico	Patogénico Subclínico Clínico	
identificación y manejo de factores de riesgo ↓ Tratamiento	Tratamiento de la hipercontractilidad. Amenaza de parto pretérmino 1 Uteroinhibición	Preparación para el nacimiento. Atención de parto 1 Capacitación pulmonar Elección de vía del nacimiento
Adaptado de <i>Levell y Clark</i>		

La prevención primaria requiere diferenciar no sólo a las gestantes sino a toda mujer que planea un embarazo, en aquellas consideradas con alto riesgo de tener un parto pretérmino en base a sus antecedentes o características biopsicosociales. Al no conocer íntimamente sus causas desencadenantes, la acción debe enfocarse a la identificación de factores predisponentes para intentar su correlación desde antes que se presente el embarazo, evitándolo si no se logra su corrección o buscando su tratamiento lo más tempranamente posible durante la gestación. En el cuadro II se muestran los padecimientos relacionados con el parto pretérmino por orden de frecuencia en el Instituto Nacional de Perinatología.¹

Cuadro II. Proporción en que se encuentran diversas patologías en los partos pretérmino
INPer-1985

N= 140 casos en los que se encontraron antecedentes patológicos

Ruptura prematura de membranas	31%
Prematuros previos	15%
Infección urinaria	13%
Hipertensión aguda del embarazo	11%
Desprendimiento prematuro de la placenta	6%
Incompetencia cervical	5%
Gemelaridad	5%
Pollidramnios	3%
Diabetes	3%
Placenta baja	2%
Malformación genital	2%
Otras	2%

Fuente: Archivo Clínico del INPer

Un buen número de estas situaciones son tributarias a manejo médico oportuno para disminuir sus efectos nocivos (infección urinaria, anomalías uterinas, incompetencia cervical, toxemia, infección cervical, etc.).

Los límites de frecuencia entre contracción uterina normal y patológica no se han delimitado con claridad hasta el momento; para algunos autores la amenaza de parto pretérmino se define como presencia de contracciones antes de cumplir 37 semanas de edad gestacional. La prevención se-

cundaria consiste en el manejo de la entidad patológica que conocemos como amenaza de parto pretérmino, mediante el uso de medicamentos tocolíticos, pues el solo reposo o la administración de líquidos no logran controlarla (Cuadro III).

Cuadro III. Esquema preventivo del parto pretérmino

Evaluación pregestacional y gestacional temprana

Identificación de factores de riesgo

Tratamiento específico o inespecífico

Reposo, vigilancia estrecha, etc.

Detección de signos y síntomas precoces

Tocolisis

Inducción de madurez fetal

Elección de vía de nacimiento

Bases fisiológicas de la tocolisis

Aun cuando el beneficio que presenta el uso de fármacos uteroinhibidores es indiscutible, el análisis de grandes grupos de prematuros muestra que al menos en la mitad de ellos, la inhibición, o bien, no estuvo indicada, o no logró yugular suficientemente la contractilidad del útero.

Este juicio sobre los medicamentos en cuestión se hace aún más difícil cuando se advierte la diversidad de criterios para valorar su éxito y el número creciente de complicaciones derivadas de su uso, lo que permite concluir que aún constituyendo un recurso valioso en el arsenal terapéutico, este procedimiento está muy lejos, al menos por el momento, de poder resolver el grave problema de la prematuridad. Las características clínicas de la contracción uterina son bien conocidas, sin embar-

go, la participación de los fenómenos íntimos, tanto eléctricos como bioquímicos que activan a la fibra muscular no son igualmente claros.

Mecanismo fisiopatogénico

Tanto el mecanismo normal que condiciona el rompimiento de las membranas amnióticas, como el que promueve la ruptura prematura, se desconocen, sin embargo, se acepta que el mecanismo terminal de ruptura de las membranas fetales, bajo condiciones normales o de ruptura prematura de membranas, sea social aumento de presión intrauterina generada por las contracciones de este órgano, con la diferencia que las membranas que se rompen en forma prematura son intrínsecamente más débiles que las normales. Sin embargo, ésta es una explicación parcial, ya que las membranas pueden romperse en ausencia de contracción o en condiciones experimentales las membranas pueden resistir fuerzas superiores a las generadas durante el parto, es decir, la sola explicación mecánica del rompimiento parece incompleta, por ello debe existir un mecanismo relacionado que disminuya la fuerza tensil de las membranas, lo que sumado permita la ruptura fisiológica o patológica.

En la literatura existen numerosos artículos acerca de condiciones o factores de riesgo relacionados con la RPM, pero no se cuenta con una teoría central que abarque en forma integral el problema, que necesariamente debería tener repercusión sobre su manejo clínico. Dentro de éstos factores, hay diferentes corrientes que tratan de explicar el mecanismo de ruptura y a continuación se hace referencia a las distintas explicaciones propuestas.³

Factor mecánico

Desde el año de 1863, en que se realizaron los primeros experimentos en este campo, se trató de documentar la existencia de un defecto mecánico en las membranas con ruptura prematura. Los hallazgos se pueden separar en dos períodos:

El primero reúne resultados que sistemáticamente demostraban que la resistencia de las membranas con RPM no era diferente de las normales e incluso para algunos casos podía ser mayor. De uno u otro modo todos estos ensayos se concretaron a medir la resistencia de las membranas a la expansión con aire o líquidos a la manera como se infla un balón y de ese modo nunca se encontraron diferencias, incluso en un estudio más reciente, utilizando metodologías semejantes, se llegó a la misma conclusión.

La segunda etapa se inicia cuando Topozada y colaboradores proponen un modelo de estudio en el que las membranas normales se someten a estímulos mecánicos repetitivos, con lapsos intermedios de reposo, tal y como sucede en el suceso fisiológico con la contracción uterina. Artal y colaboradores en 1976, publicaron por primera vez que la membrana rota en forma prematura posee defectos estructurales y mecánicos asociados de manera específica a la zona de la ruptura, parte anatómica que no había sido analizada en los estudios previos.

Más tarde, se ha demostrado que la zona de ruptura, normal o anormal, podría corresponder a una "falla" o debilitamiento en la estructura que solo se revela con estímulos mecánicos repetitivos como los sugeridos por Topozada y colaboradores. Otros autores han señalado que las membranas rotas en forma prematura muestran una disminución en su tensión superficial lo que las hace menos dúctiles y por ello susceptibles a romperse ante estímulos mecánicos continuos. Todos estos estudios han probado que la manera en que se había venido midiendo la fuerza mecánica de las membranas era inadecuada y que un hecho que estas estructuras son intrínsecamente defectuosas en pacientes con RPM. Sin embargo, la naturaleza del cambio/defecto mecánico-estructural que permite el rompimiento fisiológico o patológico no ha sido definido hasta la fecha y es una de las líneas de investigación del doctor Vadillo, médico mexicano, quien ha propuesto su hipótesis de manera muy precisa³ sobre el metabolismo de la colágena, que es el principal constituyente de las membranas corioamnióticas; la alteración podría estar a nivel de la síntesis o de la degradación de la colágena.

Factor infeccioso

La presencia de infección local o sistémica se encuentra en un alto porcentaje de las pacientes que presentan RPM o parto pretérmino y ha sido manejada como una hipótesis de causa que ha ganado gran aceptación pues, sea de manera directa o indirecta, la existencia del proceso infeccioso puede explicar la ruptura. Los microorganismos más comúnmente implicados como agentes causales son: *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococo* del Grupo B, *Trichomona vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium* y *Gardnerella vaginalis*. Los conceptos actuales que vinculan la infección con la RPM o el parto pretérmino, proponen tres teorías: 1) que las manifestaciones sean efecto directo de productos bacterianos, o 2) que sean consecuencia de la respuesta inmune, o 3) que sean una mezcla de ambos. Uno de los productos bacterianos con frecuencia relacionados con la RPM es la fosfolipasa A (FLA₂), debido a que la mayoría de las especies bacterianas comúnmente relacionadas son productoras de esta enzima y se ha postulado la siguiente cascada de sucesos:^{4,5}

- El aparato genital femenino o las membranas fetales son colonizadas por especies bacterianas que producen FLA;
- La actividad aumentada de FLA₂ local produce liberación de araquidonato a partir de las membranas celulares y de los fosfolípidos libres en el líquido amniótico (LA);
- El araquidonato es capturado por las células amnióticas u otra población celular y se estimula a la actividad de la ciclooxigenasa, que da como consecuencia elevación de los niveles locales de prostaglandinas E₂: PGE₂;
- La PGE₂ actúa sobre células blancas e induce diferentes efectos que se traducen en desencadenamiento del trabajo de parto.

Por otro lado, el mecanismo de daño mediado por la respuesta inmunológica incluye diferentes posibilidades, pues el proceso destructivo secundario a la inflamación, está ligado a la llegada de polimorfonucleares y macrófagos; ambas células son ampliamente conocidas por su capacidad lítica y en especial se han encontrado dentro de su

armamento enzimático algunas proteínas con actividad específica sobre los componentes de la matriz extracelular como colagenasa, elastasa, estromelisin y algunas otras proteasas menos específicas. De manera simultánea, la red de señalización que coordina la respuesta inflamatoria y que incluye diversas citocinas y factores de crecimiento, no sólo tiene efecto sobre la red inmune sino que podría actuar como resultado de la activación de diversas poblaciones celulares locales. En otros modelos del proceso inflamatorio se ha podido demostrar que la interleucina-1 alfa (IL-1-alfa) induce la degradación de los componentes moleculares de la matriz extracelular.^{3,4}

A pesar de que la explicación de la RPM por factor infeccioso ha sido muy difundida: por un lado, no todas las RPM cursan con infección, ni todas las mujeres infectadas desarrollan RPM y por otro, las evidencias experimentales que permitan sustentar la secuencia de eventos mencionados permanecen inconclusas.

Factor dietético

Se ha encontrado fuerte asociación entre la ruptura prematura de membranas y nivel socioeconómico bajo, que a su vez puede estar relacionado con deficiencia en algunos nutrientes. Por otro lado, se sabe que algunos de estos nutrientes participan en el metabolismo de colágeno y el que más se ha estudiado a este respecto es la vitamina C por la licenciada Casanueva y colaboradores en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) y que será tratado en este mismo simposium.

La participación de la vitamina C en la biosíntesis de colágeno se conoce desde 1934. El ácido ascórbico participa como cofactor de al menos dos de las enzimas de la ruta biosintética de la colágena, que es el principal soporte estructural de las membranas corioamnióticas.

La hipótesis que se maneja es que la deficiencia subclínica de esta vitamina, exacerbada por las necesidades aumentadas consecuentes al embarazo, debería manifestarse en la cantidad y en la calidad de la colágena sintetizada a lo largo del embarazo en el corioamnios. El primer estudio que se encuentra en la literatura a este respecto fue realizado por Wideman y colaboradores y encon-

traron que en aquellas mujeres con concentraciones bajas de vitamina C en plasma durante el último trimestre de la gestación, se presentaba un porcentaje mayor de RPM y mortalidad perinatal.

Cabe mencionar que el grupo estudiado estuvo compuesto por mujeres con nivel socioeconómico bajo.

En una investigación transversal realizada en el INPer, por la licenciada Casanueva se encontró asociación entre la deficiencia marginal de vitamina C en leucocitos a la hora del parto y la presencia de RPM. Con base en estos resultados se diseñó un estudio prospectivo en el que se relacionaron las concentraciones marginales de vitamina C en leucocitos en la semana 28 y el posterior desarrollo de RPM.

Otros factores

Algunas condiciones de riesgo concomitantes a la RPM parecieran ser más claras en el modo como condicionan el problema, pues las maniobras quirúrgicas locales como el cerclaje pueden lesionar de manera directa o provocar un proceso inflamatorio que desencadena la ruptura. La incompetencia ístmico-cervical también se ha relacionado con la RPM, pues se piensa que la función mecánica de soporte, que es responsabilidad del cuello incompetente, la tiene que desempeñar la membrana, que al llegar a cierta edad gestacional se vencerá por el peso del líquido y el producto. En términos estrictamente mecánicos también se incluyen situaciones como el polihidramnios que sobredistensionan la cavidad uterina y como el punto más débil la región ístmico-cervical en donde se produce la ruptura.

Aspectos clínicos

Desde el punto de vista clínico, la práctica de uteroinhibición debe ceñirse a las condiciones precisas que si son omitidas pueden provocar riesgos importantes, éstas son:

- Existencia de una indicación
- Ausencia de contraindicaciones

Selección adecuada del uteroinhibidor
Conocimiento y recursos para manejar sus complicaciones

Establecer un pronóstico bien fundado
Evaluar los resultados obtenidos.

Aunque parezca obvio, es necesario insistir que la indicación de la tocolisis es en el embarazo pretérmino, que por definición es aquel menor de 37 semanas completas, con incremento en la contractilidad uterina y condiciones cervicales anormales, es necesario recordar que estos elementos diagnósticos con frecuencia son valorados a la ligera, o bien no se apegan a los requisitos diagnósticos aceptados sometiendo a la paciente a riesgos innecesarios y obteniendo resultados poco claros con el tratamiento.

Las contraindicaciones para la inhibición del trabajo de un parto pretérmino son:

Feto muerto
RPM con infección ovular
Placenta previa con sangrado
Diabetes descompensada
Nefropatía severa
Cardiopatía descompensada
Eclampsia o preeclampsia severa
Trabajo de parto avanzado
Embarazo menor de 20 semanas o mayor de 37

Una vez que se establece el diagnóstico de amenaza de parto pretérmino (menos de 4 cm de dilatación), o sólo la hipercontractilidad uterina, debe instituirse el esquema de manejo adecuado que se inicia siempre con el reposo absoluto en cama y aplicación de 500 cc, de solución parenteral, que mejoran el flujo uterino al disminuir los requerimientos circulatorios en otras áreas, así como la circulación de retorno, el gasto cardíaco y la perfusión de las arterias uterinas al colocar a la paciente en decúbito lateral. Si el diagnóstico de ingreso establece con claridad la amenaza o parto incipiente, simultáneamente debe iniciarse el esquema de manejo farmacológico, por lo general con medicamentos betamiméticos, que son con los que se tiene mayor experiencia en nuestro medio.⁶

Experiencia institucional

Los resultados obtenidos con diversos tocolíticos que constituyen la experiencia del Instituto Nacional de Perinatología permiten establecer conclusiones útiles y orientar al clínico en la selección del uteroinhibidor. La terbutalina mostró una eficacia para prolongar el embarazo por una semana o más en una proporción de 75%, la nifedipina logró en 72% de los casos y la orciprenalina en 70%. La prolongación por 72 horas fue conseguida en aproximadamente 80% de los casos con los tres inhibidores. En el estudio realizado con orciprenalina se encontraron efectos colaterales indeseables en 22% de los casos y en 4.7% de ellos se suspendió el medicamento por considerarlos de riesgo para la paciente; la mayoría de estos efectos fueron taquicardia severa (>120 latidos/minuto), disnea, dolor precordial y arritmia extrasistólica. Tratando de encontrar alternativas que permitan una adecuada tocolisis, pero sobre todo disminuir los efectos secundarios, se ha usado recientemente el sulfato de magnesio con muy pobres resultados por lo que fue abandonado, sin embargo, su asociación con orciprenalina ha mostrado efectos promisorios.¹

Conclusiones

El recurso de la uteroinhibición no es suficiente en la lucha contra el parto pretérmino; al grupo de pacientes en que falla el procedimiento deben añadirse aquellas en que está contraindicada la inhibición del parto y las que presentan intolerancia o complicaciones con el medicamento escogido, lo que reduce la prolongación del embarazo por una semana a sólo 54% de las pacientes que ingresan por amenaza de parto pretérmino en nuestro Instituto.

Si a éstos añadimos los casos crecientes de nacimientos prematuros provocados por motivos de salud fetal o materna y que en nuestro Instituto representan 28% de los nacimientos pretérmino,² nos explicamos el poco impacto que hemos logrado en nuestra lucha contra esta entidad clínica. En la medida que conocemos mejor la bioquímica de la contracción uterina, la búsqueda de nuevos recursos para detenerla se intensifica, sin embargo, parece razonable enfocar siempre nuestros esfuerzos en la prevención terciaria de este cua-

dro, si sabemos del gran número de nacimientos que ocurren antes de las 37 semanas debemos ofrecer los recursos para evitar las secuelas de la prematuridad. La prevención terciaria está representada por la mejora de la función pulmonar y la elección de la vía del nacimiento que forman parte de un todo para alcanzar un objetivo común, abatir la morbilidad y mortalidad del parto pretérmino.

Por último podríamos concluir que si bien el uso de medicamentos capaces de abolir la contractilidad del útero no ofrecen la solución al problema de la prematuridad, en parte por su índice considerable de fracasos y en parte por su número importante de efectos indeseables, al momento actual son el arma más valiosa al alcance del clínico para el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino; esto justifica incrementar la medida de lo posible la búsqueda de medicamentos uteroinhibidores con pocos efectos secundarios y enérgica acción sobre el útero como una alternativa de solución. Aunado a esto deben implementarse medidas de prevención primaria en la fase prepatogénica del padecimiento, analizando los antecedentes, eliminando los factores de riesgo dentro y fuera del embarazo como es la infección e implementando medidas profilácticas específicas para la gestante con antecedentes somínicos y ante la imposibilidad de llevarlo al término, prevenir sus secuelas ofreciendo las mejores condiciones para el nacimiento con especial atención a nivel pulmonar y nutricional.

Referencias

1. **Pérez Segura J.** Prevención del parto pretérmino en: Temas Selectos en Reproducción Humana. Instituto Nacional de Perinatología. Primera Edición, 1989. p. 253-264.
2. Unidad de Registro de Bioestadísticas y Comité de Natalidad Perinatal. Instituto Nacional de Perinatología. 1996.
3. **Vadillo OF, Bermejo ML, Pfeffer F.** Ruptura prematura de membranas. Mecanismo de la Enfermedad. Perinatal Reprod Hum. 1994;8:180-189.
4. **Muñoz H, Gómez R, Galasso M, y cols.** Papel de la infección en el parto prematuro. Perinatal Reprod Hum. 1994;8:190-206.
5. **Arredondo GJL, Calderón JE.** Infecciones en Gineco-obstetricia. En: Conceptos clínicos de infectología. Méndez Editores. Décima Edición. México 1993. pp. 412-430.
6. **Fernández AJ, Silva P, Briseño AJ, García PR, Shor PV.** Acción Tocolítica de la Nifedipina, un antagonista del calcio. Gin Obst Mex 1987;55:8.

V. Ruptura prematura de membranas

Jorge Kunhardt-Rasch* y María Fernanda Río de la Loza-Cava**

La ruptura prematura de membranas es una complicación que ocurre durante la gestación que representa un riesgo tanto materno como fetal, por la morbilidad que ocasionan prematuridad e infección.

El interés que existe en esta complicación obstétrica, obedece principalmente a que se presenta entre 2 y 18% de los embarazos y condiciona entre 30 y 40% de los partos prematuros, así como, a las consecuencias perinatales resultantes de ésta, particularmente si dicha ruptura se presenta antes de la semana 32 de gestación y si el trabajo de parto se inicia 48 horas después de la ruptura.

Se define como tal, a la salida de líquido amniótico a través de una solución de continuidad de las membranas ovulares en embarazos mayores de 20 semanas y hasta dos horas antes del inicio del trabajo de parto en embarazos a término. De acuerdo al mecanismo de producción, a la localización y a la extensión, puede clasificarse en: artificial o espontánea, alta o baja y completa e incompleta.

Se han atribuido como factores causales a múltiples condiciones, tanto de la madre como del producto, sin embargo, hasta el momento la etiología real de la ruptura prematura de membranas se desconoce, incluyéndose factores predisponentes, tales como, aumento de la presión intraamniótica, reducción de la fuerza tensional de las membranas, factores infecciosos, alteraciones anatómicas, bajo nivel socioeconómico y deficiencia de ácido ascórbico, así como, factores desencadenantes, tales como, aumento del tono uterino, exploraciones cervicovaginales o traumatismos.

Desde el año de 1963 se ha intentado dar una explicación del origen de esta entidad y en el año de 1975, Artal afirmó que se trataba de un "defecto estructural y mecánico asociado a la zona especí-

fica de la ruptura". En la actualidad se han propuesto varios mecanismos de producción, entre los que se encuentran:

1. Debilitamiento intrínseco asociado a nutrición materna deficiente (oligoelementos y vitaminas), tabaquismo, y síndromes con deficiencia de colágeno (Síndrome de Ehler-Danlos).
2. Estrés mecánico, sobredistensión uterina (polihidramnios, embarazo múltiple), incompetencia cervical y traumatismos.
3. Infección ascendente, cervicovaginitis asociadas, colonización con *Estreptococo* del grupo B, procedimientos diagnósticos frecuentes.

Para realizar el diagnóstico, deberán tomarse en cuenta los antecedentes, los datos subjetivos (que en el 80% de los casos son de certeza) y los datos objetivos, tales como, la salida de líquido transvaginal en forma persistente mediante la exploración con el espejo vaginal la colección de líquido claro en pared vaginal posterior, así como, la valoración de la dilatación y el borramiento cervical. Entre otros elementos diagnósticos con los que contamos, se encuentran las pruebas citológicas, bioquímicas, calorimétricas, inmunológicas, tales como: la determinación del pH vaginal con nitrazina, la determinación de la cristalización del líquido amniótico microscópicamente, determinación de fosfolípidos en el líquido amniótico para la valoración de madurez pulmonar, así como, estudios de gabinete, como el ultrasonido, el cual permite valorar la edad gestacional del producto.

Con relación al manejo que deberá establecerse, es importante considerar el período de latencia, el cual es el lapso transcurrido entre la ruptura de membranas y el inicio del trabajo de parto, pues se

* Director Médico del Instituto Nacional de Perinatología, Académico Titular de la Academia Mexicana de Cirugía.
** Médico Adscrito a la Clínica de Climatario del Instituto Nacional de Perinatología.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Jorge Kunhardt Rasch, Instituto Nacional de Perinatología, Montes Urales Núm. 800, Lomas de Virreyes, 11000 México. D.F.

sabe que a menor edad gestacional, el tiempo de latencia es mayor. Asimismo, después de confirmar el diagnóstico de ruptura prematura de membranas, se deberá tener en cuenta que la toma de decisión para instalar el tratamiento médico (antibiótico-corticoidesotocolíticos) y/o del tratamiento quirúrgico (parto vaginal, cesárea o cerclaje) de dicha condición obstétrica, depende de la edad gestacional del producto, de las condiciones fetales y maternas (corioamnionitis, sufrimiento fetal agudo, malformaciones fetales, madurez pulmonar, etc.), así como, de la actividad uterina y condiciones cervicales.

El uso de los corticoides no ha demostrado de manera congruente ser útil para prevenir la membrana hialina, ya que, en la mayoría de los estudios no se ha encontrado una diferencia estadísticamente significativa.

La conducta del intervencionista, se determina ante la presencia de amnionitis, debiendo considerar que el uso de antibiótico terapia es obligatorio e inmediato para tratar de disminuir hasta donde sea posible la morbilidad materna.

Con el fin de prolongar la existencia del feto intraútero y como un esfuerzo por disminuir las complicaciones propias de un producto pretérmi-

no, el obstetra deberá hacer uso, hasta donde le sea posible, de todos los elementos con los que contamos hoy en día para el manejo conservador de la ruptura prematura de membranas, tales como, el ultrasonido, el cardiotocógrafo, la amniocentesis, las pruebas de maduración pulmonar, los estudios de laboratorio (biometría hemática, proteína C reactiva) y la curva de temperatura.

Por último, debe recordarse que la ruptura prematura de membranas constituye una condición obstétrica importante, que da como resultado complicaciones tanto maternas como fetales importantes, tales como, prematuridad, infección materna y/o fetal (corioamnionitis, endometritis, etc), hipoxia o asfixia fetal por compresión del cordón umbilical asociado a oligohidramnios, así como, hipoplasia pulmonar, abrupción placentaria, prolapso de cordón umbilical y Síndrome de Potter.

En cuanto a la mortalidad fetal, se ha observado que en 7% de los productos a término y 25% de los productos pretérmino es secundaria al proceso infeccioso resultante de la ruptura, mientras que, a causa de la prematuridad, la mortalidad en productos menores de 22 semanas de gestación es de 77% y en productos mayores de 23 semanas de gestación es de 46%.