

RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS

ASPECTOS GENERALES

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

ASPECTOS DIAGNÓSTICOS

Clinico

Métodos Paraclínico

Cristalización

Prueba de nitrazina

Ecosonografía

Otros

MANEJO

Anteparto

Monitoreo fetal no estresante

Volumen de líquido amniótico

Movimientos respiratorios

Movimientos fetales

Perfil biofísico

Embarazos pretérmino

Evaluación de la madurez pulmonar

Administración de esteroides

Tocolisis

Antibioticoterapia

Amniocentesis

Complicaciones

Embarazos a término

Antibioticoterapia

Cerclaje

Embarazo múltiple

CONCLUSIONES

REFERENCIAS

ASPECTOS GENERALES

La ruptura prematura de membranas (RPM), es la pérdida de continuidad del saco amniótico antes del inicio del trabajo de parto, independientemente de la edad gestacional en que se encuentre el embarazo (Shubert et al, 1992). La pérdida de líquido amniótico después de una amniocentesis debe ser considerada como una entidad separada debido a que, generalmente, es un fenómeno autolimitado y con un mejor pronóstico (Romero and Ghidni, 1993). El período de latencia es el intervalo comprendido entre la RPM y el inicio del trabajo de parto. Cuando el período de latencia es superior a 24 horas

se considera que es una RPM prolongada. El tiempo que transcurre entre la ruptura y el parto es muy importante para la morbi-mortalidad materno-fetal.

La incidencia de RPM es alrededor del 10% después de 37 semanas de gestación y de 2% a 3,5% antes de esa semanas (Johnson et al, 1981). En la tabla 23-1, se aprecian los factores de riesgo implicados en esta patología y el riesgo relativo de cada uno. Los de mayor importancia son el antecedente de RPM en embarazos anteriores y la presencia de sangrado genital durante el tercer trimestre o durante más de un trimestre.

Tabla 23-1. Factores de riesgo asociados a RPM.

Factores de riesgo	Riesgo relativo
RPM pretérmino anterior	6,3
Parto pretérmino anterior	2,8
Sangrado genital durante el embarazo	2,4
Durante el primer trimestre	4,4
Durante el segundo trimestre	6,4
Durante el tercer trimestre	7,4
Durante más de un trimestre	2,1
Hábito tabáquico	

[Ghidni and Romero, 1996].

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

Las membranas ovulares se forman por la oposición del amnios y del corion. El amnios está formado por un epitelio que mira hacia la cavidad amniótica, que es una capa compacta responsable de la fuerza del mismo y una capa esponjosa que lo separa del corion. El corion contiene varias capas de colágeno que, en su mayoría, están muy unidas a la decidua capsular. Debido a su contenido de elastina, las membranas ovulares tienen la capacidad de adaptarse a las deformaciones con una recuperación rápida de su estado original, lo que les permite permanecer indemnes a pesar de los movimientos maternos y fetales.

En la RPM se piensa que existe una debilidad local de las membranas por una infección ascendente, que frecuentemente es subclínica, y que ha sido asociada con una disminución de las fibras de colágeno, una alteración de su patrón normal ondulado y a un depósito de material amorfo entre las fibras (Bou-Resli et al, 1981).

En los casos de RPM, los microorganismos aislados en el líquido amniótico son similares a aquellos que normalmente se

encuentran en el tracto genital inferior y que, en orden de frecuencia, son: *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Streptococcus β-hemolítico*, *Fusobacterium* y *Gardnerella vaginalis*. Aunque las infecciones polimicrobianas se han encontrado en el 32% de los casos (Romero et al, 1992). La invasión microbiana de la cavidad uterina puede debilitar las membranas por un efecto directo de las bacterias o, indirectamente, por la activación de los mecanismos de defensa como los neutrófilos y los macrófagos (fig. 23-1).

Cuando los microorganismos actúan en forma directa, producen enzimas que son capaces de degradar las proteínas, por lo que son llamadas proteasas. Entre estas enzimas se encuentran las colagenasas que degradan el colágeno contenido en la membrana y predisponen a su ruptura. Los microorganismos también pueden activar los macrófagos de la decidua, los cuales son la primera línea de defensa del huésped contra la infección y también activar la liberación de citoquinas, tales como la interleuquinas 1, 6 y 8. Estas interleuquinas estimulan, no sólo la actividad de la proteasa, sino también la producción de prostaglandinas que estimulan las contracciones uterinas que ocurre en el inicio del trabajo de parto (fig. 23-1) (Romero and Ghidni, 1993).

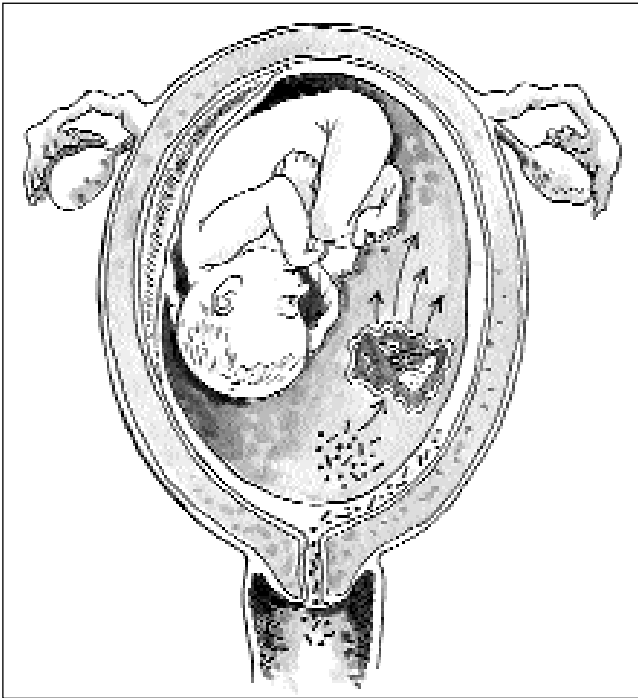


Figura 23-1.
Mecanismos responsables de la ruptura de membranas.

ASPECTOS DIAGNÓSTICOS

Clinico

La paciente refiere haber perdido líquido por genitales en ausencia de manifestaciones dolorosas. La cantidad de líquido puede ser abundante, en cuyo caso la sospecha diagnóstica es fácil pero, en ocasiones, la pérdida es escasa y se puede confundir con las secreciones vaginales que están aumentadas en la embarazada. A diferencia de las secreciones vaginales por infecciones, la pérdida de líquido de la RPM no produce síntomas genitales tipo prurito o mal olor, a menos que exista un proceso infeccioso secundario.

Al examen con espéculo, se puede observar abundante líquido en el fondo de saco vaginal y la salida del mismo a través del orificio cervical externo. Para verificar que el líquido proviene de la cavidad uterina, se puede recurrir a la **maniobra de Tarnier** que consiste en realizar un tacto vaginal, desplazar la presentación hacia arriba y, al mismo tiempo, con la otra mano realizar la expresión del fondo uterino. El líquido es de aspecto claro y fluido, a diferencia de las secreciones por candidiasis que tienen el aspecto de leche cortada o el de la tricomoniasis, que tiene un color gris verdoso con tendencia a formar burbujas.

Métodos Paraclínicos

Debido a que con el interrogatorio y el examen cervical no se puede establecer con exactitud el diagnóstico de RPM, se han utilizado una serie de pruebas paraclínicas con el fin de confirmar el diagnóstico, entre las que se encuentran las siguientes.

Cristalización. Con un hisopo estéril se obtiene líquido del fondo de saco posterior, se extiende en una laminilla y se deja secar. El líquido amniótico, al ser evaluado al microscopio con baja magnificación muestra una arborización típica. Este método tiene una exactitud del 87%, pero puede dar falsos positivos por contaminación con semen y moco cervical. También puede dar falsos negativos porque el hisopo esté seco o se contamine con sangre o flujo (Friedman and McElin, 1969).

Prueba de la nitrazina. Otra forma de realizar el diagnóstico es determinar el pH del líquido vaginal. Para esto se usa una tira de papel de nitrazina, la cual cambia de amarillo a azul cuando es expuesta a cualquier fluido alcalino. Este método tiene una exactitud del 90% y puede dar falsos positivos por contaminación con orina, sangre, semen, flujo en caso de vaginosis por *Gardnerella* o infección por *Trichomonas*. La combinación de los dos métodos antes expuestos optimiza el diagnóstico, con una exactitud del 93% (Friedman and McElin, 1969).

Ecosonografía. Mediante esta técnica, se puede observar una disminución en el volumen del líquido amniótico. Sin embargo, es necesario descartar otras causas de oligoamnios, como son la restricción del crecimiento intrauterino y las anomalías del tracto urinario. Es importante recordar que una cantidad normal de líquido amniótico no descarta una RPM. También se ha utilizado la vía transvaginal y transperineal, con el fin de visualizar la salida de líquido amniótico a través del canal cervical (Ziliani et al, 1995).

Otros. En algunos casos, es necesario la inyección intraamniótica de sustancias como el índigo de carmín o el azul de Evans y colocar un tapón de gasa en la vagina para así verificar la salida de líquido amniótico teñido por el colorante. También se ha señalado que la presencia de niveles elevados de glucosa, fructosa, prolactina y alfa-feto-proteína en el líquido del fondo de saco posterior o en el cuello uterino, son indicativos de RPM.

MANEJO

Anteparto

En cualquier paciente en la que se ha establecido el diagnóstico de RPM, se debe determinar la edad gestacional, el bienestar fetal, los signos y síntomas de corioamnionitis y los de inicio de trabajo de parto. La edad gestacional se determina con la ayuda de la fecha de última regla o sobre la base de una biometría fetal por ecosonografía realizada, preferiblemente, durante primer trimestre del embarazo (ver cap. 1).

Se debe descartar infección, siendo la sintomatología más frecuente: temperatura superior a 38°C, taquicardia materna y fetal, hipersensibilidad uterina y secreción vaginal fétida. En cuanto a los exámenes de laboratorio, se practica un recuento leucocitario y fórmula, así como la determinación sérica de proteína C reactiva (PCR). Una leucocitosis con desviación a la izquierda y un aumento de la PCR, son indicativos de infección intraamniótica. En caso de que se decida una conducta expectante, la vigilancia anteparto se debe realizar a través del monitoreo fetal no estresante (MFNE) y el perfil biofísico. En cuanto al tacto, la única justificación es determinar las características del cuello uterino en mujeres en trabajo de parto porque los tactos repetidos favorecen la infección; por eso, es preferible el examen con espéculo y la evaluación ecosonográfica del cuello (Ziliani et al, 1995).

Monitoreo fetal no estresante. El mayor problema clínico en la interpretación del MFNE, en los embarazos pretérminos, es realizar el diagnóstico diferencial entre prematuridad, infección o hipoxia. Algunos estudios han demostrado que los fetos pretérminos, con RPM entre las semanas 24 y 37, tienen un aumento significativo de la incidencia de trazados reactivos que aquellos de idénticas características sin RPM. También se han observado desaceleraciones aisladas de la frecuencia cardíaca fetal que se explican por la disminución del volumen de líquido amniótico (Smith et al, 1987). La sensibilidad y la especificidad en la predicción de infecciones de la falta de reactividad del MFNE es de 94% y 70%, respectivamente. Sin embargo, el índice de falsos positivos es de 35%, por lo que no se recomienda como prueba diagnóstica de infección en los casos de RPM (Vintzileos et al, 1985).

Volumen de líquido amniótico. La RPM no necesariamente va asociada a oligoamnios. Las pacientes que tienen un bolsillo vertical de líquido amniótico menor de 2 cm, tienen un período de latencia más corto y una más alta incidencia de corioamnionitis y de sepsis neonatal, que aquellas con un bolsillo vertical igual o mayor a 2 cm (ver cap. 22). Esto indica que hay una asociación entre la disminución del

líquido amniótico y la invasión microbiana de la cavidad amniótica; sin embargo, esta asociación no es suficiente como para tomar decisiones en el manejo de las pacientes, basados en este parámetro (Vintzileos et al, 1985). Se desconoce la causa de este alto porcentaje de infecciones en pacientes con oligoamnios. Una posible teoría, es que la disminución del volumen altera las propiedades antibacterianas normales del líquido amniótico.

Movimientos respiratorios. La ruptura de membranas pretérmino está asociada con una significativa y prolongada disminución, de hasta 2 semanas, de los movimientos respiratorios. Este fenómeno parece estar más asociado a la RPM que a la infección, hipoxia o restricción del crecimiento intrauterino. Se desconoce el mecanismo responsable de esta disminución de los movimientos respiratorios, pero una posible explicación es que la RPM ocasiona una disminución de la presión intraamniótica que favorece la pérdida de líquido desde los pulmones fetales. Esta reducción de los movimientos respiratorios puede ser un mecanismo de protección contra la pérdida de líquido pulmonar y la consecuente hipoplasia pulmonar (Roberts et al, 1991).

En los casos de infección, tampoco está claro el mecanismo responsable de la disminución de los movimientos respiratorios. Parece ser debido a que en la sepsis existe un incremento en la concentración plasmática de prostaglandinas que ocasiona la disminución de la actividad respiratoria. Algunos estudios sugieren que la presencia de movimientos respiratorios tiene un alto valor predictivo para descartar la invasión microbiana de la cavidad amniótica y la sepsis. Sin embargo, la ausencia de actividad respiratoria tiene un valor predictivo positivo de un 50%, por lo que no se debe utilizar como un indicador para la interrupción del embarazo (Gauthier et al, 1992).

Movimientos fetales. El número y duración de los movimientos fetales son menores en los pacientes con RPM pretérmino y cultivos de líquido amniótico positivos, que aquellos con cultivos negativos. Además, la disminución de la actividad fetal se ha correlacionado con una alta incidencia de sepsis neonatal. Los movimientos fetales son el componente del perfil biofísico con el más alto valor predictivo positivo para el diagnóstico de infección intraamniótica. Se ha relacionado a la interleuquina 1 y al factor de necrosis tumoral, liberados por los macrófagos, como los responsables de este fenómeno (Roberts et al, 1991).

Perfil biofísico. Debido a la alta sensibilidad de los movimientos respiratorios fetales y del MFNE y a la alta especificidad de los movimientos fetales en el diagnóstico de infección intraamniótica, el perfil biofísico puede ser usado para modificar el índice de sospecha de corioamnionitis sub-

clínica, lo cual permite seleccionar a un subgrupo de pacientes que se podría beneficiar con la amniocentesis diagnóstica. Un perfil biofísico con una puntuación mayor de 6, tiene un riesgo extremadamente bajo de tener corioamnionitis o sepsis neonatal. Por el contrario, pacientes con un perfil menor de 6 puntos, pueden ser sometidas a amniocentesis diagnóstica, para confirmar la invasión microbiana de la cavidad amniótica (Vintzileos and Knuppel, 1995).

Embarazos pretérmino

En los casos de RPM pretérmino, es importante evaluar la madurez pulmonar porque la hipoplasia pulmonar es una complicación seria, que ocurre en el 26% de los recién nacidos después de una RPM del segundo trimestre y que tiene una mortalidad superior al 90%. Entre los sobrevivientes, la hipoplasia pulmonar acarrea un riesgo aumentado de complicaciones como el neumotórax y la hipertensión pulmonar (Vergani et al, 1994).

Evaluación de la madurez pulmonar. La madurez pulmonar puede ser evaluada en el líquido amniótico obtenido por amniocentesis o del líquido del fondo de saco vaginal. Este último se puede recolectar del fondo de saco posterior de la vagina por tres formas diferentes: mediante un espéculo estéril, con un tampón en vagina o por el uso de una toalla perineal obstétrica que se deja de 12 a 24 horas hasta su saturación. Es posible que la contaminación bacteriana de las secreciones vaginales pueda llevar a una determinación falsa positiva de prostaglandinas.

Cuando se diagnostica madurez pulmonar en pacientes con RPM entre las semanas 32 y 36, se ha comprobado que la inducción del trabajo de parto reduce la duración de la hospitalización e infección entre las madres y neonatos (Mercer et al, 1993). Mientras que en embarazos menores de 32 semanas, es más prudente un manejo expectante, aún en presencia de madurez pulmonar (Romero and Alessandro, 1994).

Administración de esteroides. La seguridad y eficacia de la administración de esteroides en RPM pretérmino ha sido evaluada por múltiples estudios (ver cap. 25). Con su uso puede haber una reducción significativa en la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria, con un pequeño incremento en el riesgo de infección puerperal, que puede ser fácilmente manejado con la antibioticoterapia actual.

Tocolisis. Es quizá uno de los puntos más controversiales en el manejo de las RPM pretérmino. Las investigaciones realizadas hasta ahora, no han podido demostrar diferencias significativas con el uso de los agentes tocolíticos en la disminución de la morbi-mortalidad. En cuanto al aumento de la duración del embarazo, se ha sugerido que la tocolisis puede prolongarlos, sobre todo en los menores de 28 semanas. Sin embargo, en la actualidad no hay suficientes evidencias que justifiquen el uso de agentes tocolíticos en pacientes con RPM pretérmino (Romero and Alessandro, 1994).

Antibioticoterapia. Como se analizó antes, la infección constituye la principal causa de RPM. Hay estudios que señalan que el 28% de las pacientes con RPM tienen cultivos positivos del líquido amniótico al momento del ingreso y que, de las pacientes que inician trabajo de parto, el 75% tienen invasión microbiana de la cavidad amniótica. Debido a esto, se ha utilizado la antibioticoterapia profiláctica con el fin de disminuir la morbi-mortalidad neonatal; sin embargo, a pesar de haber una prolongación significativa del período de latencia, esto no ha resultado en una mejor evolución perinatal (Amon et al 1988; Lockwood et al, 1993). En los casos en que se ha observado una disminución significativa de la corioamnionitis materna y de la hemorragia intraventricular neonatal, se ha asociado el antibiótico a un esteroide.

En cuanto al régimen de antibióticos, generalmente, es necesario un tratamiento de amplio espectro para cubrir la flora gram-negativa, gram-positiva, aeróbica y anaeróbica que se ha relacionado con las infecciones intracavitarias. Los medicamentos más utilizados son la ampicilina, a la dosis de 1 g, por vía IV, cada 6 horas por 24 horas y luego 500 mg, por VO, por 7 días. Otras alternativas son la eritromicina, a la dosis 333 mg, por VO tres veces al día, por 7 días y la cefalexina, a la dosis de 250 mg, por VO, tres veces al día, hasta el momento del parto.

No se han señalado efectos adversos por el uso de la antibioticoterapia para la madre o el neonato, pero existe riesgo de resistencia bacteriana y se puede incrementar el riesgo de superinfección o de infección neonatal por patógenos resistentes, en casos de terapia prolongada. Se ha sugerido que la invasión microbiana de la cavidad amniótica puede ser tratada con antibióticos intrauterinos, para evitar la progresión de la infección, sin necesidad de interrumpir el embarazo. Sin embargo, se necesitan más estudios para determinar la selección de las pacientes, fac-

tores pronósticos y riesgo materno y neonatal asociado con esta terapia (Romero et al, 1992; McDuffie et al, 1993).

Amniocentesis. Para la toma de decisiones que incluyen la inducción de trabajo de parto y la administración de esteroides o antibióticos, es importante realizar el diagnóstico precoz de invasión microbiana de la cavidad amniótica. La amniocentesis permite el acceso a la cavidad para obtener líquido para cultivo bacteriano, libre de contaminación de la flora del tracto genital inferior. El cultivo del líquido amniótico es considerado como la prueba más eficaz para el diagnóstico de invasión microbiana; sin embargo, existen otras pruebas realizadas en el líquido amniótico, con este mismo propósito, entre las que están la determinación de glucosa menor de 14 mg/dl, la cuenta y fórmula leucocitaria y la determinación de interleuquina 6.

Complicaciones. La principal complicación asociada con una RPM pretérmino es la corioamnionitis, con una incidencia del 38%. No se ha demostrado correlación alguna entre la duración del período de latencia y el desarrollo de la corioamnionitis, pero sí existe una relación inversa con el volumen del líquido amniótico, siendo mucho más frecuente cuando el volumen de líquido amniótico, medido en los cuatro cuadrantes, es menor de 2 cm. Las muertes fetales y neonatales se presentan en el 15% y las neonatales en el 39% de los casos respectivamente y las causas más frecuentes son la hipoplasia pulmonar y la membrana hialina, que llevan a una insuficiencia respiratoria (Hadi et al, 1994).

Existen factores de riesgo que se han relacionado con el desarrollo de la hipoplasia pulmonar, como la edad gestacional al momento de la RPM, la severidad del oligoamnios y la duración del período de latencia. También se han utilizado indicadores ecosonográficos, entre los que se encuentran: circunferencia torácica por debajo del percentil 5 para la edad gestacional, longitud del pulmón fetal y ausencia de los movimientos respiratorios (Roberts and Mitchell, 1990).

Otras complicaciones son: la sepsis neonatal, que se presenta del 20% al 50% de los neonatos y las deformidades esqueléticas, que son menos comunes y la mayoría se corrigen con fisioterapia sin necesidad de cirugía. Las secuelas a largo plazo se presentan en el 39% de los casos e incluyen: enfermedad pulmonar crónica, desarrollo mental y neurológico anormal, hidrocefalia y parálisis cerebral (Rib et al, 1993).

Embarazos a término

En estos casos está indicada la inducción del trabajo de parto porque se previene la infección neonatal y materna que se puede adquirir durante los largos períodos de laten-

cia entre la RPM y el nacimiento. Cuando la RPM se maneja de forma expectante en un embarazo a término, el trabajo de parto se inicia espontáneamente a las 12 horas, en el 50% de las pacientes, a las 24 horas, en el 70%, a las 48 horas, en el 85% y a las 72 horas, en el 95% (Johnson et al, 1987).

La inducción con el cuello uterino desfavorable aumenta el riesgo de cesárea y también el de corioamnionitis. Con la intención de reducir la incidencia de cesárea se puede realizar una inducción con oxitócicos en las primeras 12 a 24 horas luego de la RPM; sin embargo, diferentes estudios no han demostrado una disminución de las cesáreas, pero sí un aumento en la incidencia de sepsis neonatal (Grant et al, 1992). Actualmente, se prefiere la inducción con prostaglandinas E₂ porque su uso se ha asociado con una disminución marcada en la incidencia de cesáreas, sin incrementar el riesgo de complicaciones maternas o fetales (Ray and Garite, 1992).

Antibioticoterapia. Se recomienda la antibioticoterapia profiláctica en los casos de RPM a término, para evitar la infección neonatal por *Streptococcus β-hemolítico* (ver cap. 2).

Cerclaje

El cerclaje cervical es ampliamente conocido como un factor de riesgo para la RPM. La mayoría de los estudios realizados concuerdan en que en los casos de RPM se debe retirar el cerclaje al momento del diagnóstico, lo cual no parece afectar el resultado del embarazo. Si se deja el cerclaje existe un incremento de la morbi-mortalidad perinatal (Ludmir et al, 1994)

Embarazo múltiple

La RPM en los embarazos gemelares se puede presentar de las siguientes formas: ruptura del saco del primer feto o del segundo feto, RPM del saco con parto del primer feto y RPM de las membranas inter-saco. La RPM antes del término es más frecuente que en los embarazos simples, con una incidencia de 11,8%. Al comparar el curso clínico de la RPM a término con la pretérmino, se ha encontrado que ambas tienen un período de latencia y riesgo de corioamnionitis similares; sin embargo, en el caso de embarazos gemelares, existe una mayor incidencia de cesárea segmentaria, bajo peso al nacer y membrana hialina (Mercer et al, 1993).

CONCLUSIONES

La RPM es una de las patologías más frecuente de la práctica obstétrica. Ocurren con una frecuencia de 1/10 embarazos a término y en 0,3/10 embarazos pretérminos. Aunque su etiología no es bien conocida se ha asociado con infección intraamniótica que, en la mayoría de los casos, es subclínica. El diagnóstico puede ser muy fácil cuando existe abundante salida de líquido a través de los genitales; sin embargo, existen casos en los que hay sospecha de RPM pero no se presenta este signo, por lo que se recurre a las técnicas paraclínicas como la cristalización del líquido amniótico, la determinación del pH cervical, la ecosonografía, etc.

Una de las complicaciones más temida es la infección clínica de la cavidad amniótica, del útero y del feto, razón por la que se han realizado múltiples pruebas para poder establecer el diagnóstico. Se ha indicado tratamiento con antibióticos de manera profiláctica y, en forma terapéutica, cuando han pasado más de 12 horas de período de latencia.

El manejo en pacientes con embarazos a término es relativamente sencillo e incluye la interrupción del embarazo, cuya vía dependerá de las características del cuello uterino. En casos de RPM con embarazos pretérmino el manejo es más controversial, por la disyuntiva de extraer al feto con todos los riesgos asociados a prematuridad o dejarlo in útero con todos los riesgos asociados a infección materno-fetal.

REFERENCIAS

- Amon E, Lewis SV, Sibai BM, Villar MA, Arheart KL. Ampicillin prophylaxis in preterm premature rupture of the membranes: a prospective randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159(3):539-43.
- Bou-Resli MN, Al-Zaid NS, Ibrahim ME. Full-term and prematurely rupture fetal membranes: an ultrastructural study. *Cell Tissue Res* 1981; 220(2):263-78.
- Friedman ML, McElin TW. Diagnosis of ruptured fetal membranes. Clinical study and review of literature. *Am J Obstet Gynecol* 1969;104(4):544-50.
- Gauthier DW, Meyer WJ, Bieniarz A. Biophysical profile as a predictor of amniotic fluid culture results. *Obstet Gynecol* 1992; 80(1):102-5.
- Ghidni A, Romero R. Premature rupture of membranes. In: Queenan JT, Hobbins CH, editors. *Protocols for high-risk pregnancy*. 3rd ed. Boston: Blackwell Scientific, 1996.
- Grant JM, Serle E, Mahmood T, Sarrandal P, Conway D. Management of prelabour rupture of the membranes in term primigravidae. Report of a randomized prospective trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99(7):567-62.
- Hadi HA, Hodson CA, Stickland D. Premature rupture of the membranes between 20 and 25 weeks gestation. Role of amniotic fluid volume in perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(4):1139-44.
- Johnson JWC, Daikoku NH, Niebyl JR. Premature rupture of the membranes and prolonged latency. *Obstet Gynecol* 1987; 57(2):547-50.
- Lockwood CJ, Costigan K, Ghidni A, Wein R, Chien D, Brown B. Double-blind placebo-controlled trial of piperacillin prophylaxis in preterm membrane rupture. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169(4):970-6.
- Ludmir J, Bader T, Chen L, Lindenbaum C, Wong G. Poor perinatal outcome associated with retained cerclage in patients with premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1994; 84(5):823-6.
- McDuffie RS, McGregor JA, Gibbs RS. Adverse perinatal outcome and resistant Enterobacteriaceae after antibiotic usage for premature rupture of the membranes and group B streptococcus carriage. *Obstet Gynecol* 1993; 82(4 Pt 1):487-9.
- Mercer BM, Crocker LG, Boe NM, Sibai BM. Induction versus expectant management in premature rupture of the membranes with mature amniotic fluid at 32 to 36 weeks: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169(4):775-82.
- Mercer BM, Crocker LG, Pierce WF, Sibai BM. Clinical characteristics and outcome of twin gestation complicated by preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(5):1467-73.
- Ray DA, Garite TJ. Prostaglandin E₂ for induction of labor in patients with premature rupture of membranes at term. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166(3):836-43.
- Rib DM, Sherer DM, Woods JR. Maternal and neonatal outcome associated with prolonged premature rupture of the membranes below 26 weeks gestation. *Am J Perinatol* 1993; 10(5):369-73.
- Roberts AB, Goldstein I, Romero R. Comparison of total fetal activity measurement with the biophysical profile in predicting of intra-amniotic infection in preterm premature rupture of membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991; 1:36-9.
- Roberts AB, Goldstein I, Romero R, Hobbins JC. Fetal breathing movements after preterm premature rupture of membranes [see comments]. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:821. Comment in: *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166(2):770.
- Roberts AB, Mitchell JM. Direct ultrasonographic measurement of fetal lung length in normal pregnancies and pregnancies complicated by prolonged rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163 (5 Pt 1):1560-6.
- Romero R, Alessandro G. Premature rupture of membranes: when it occurs preterm. *Contemp Obstet Gynecol* 1994; 39:19-22.

- Romero R, Ghidni A. Premature rupture of membranes: amniotic fluid infection. *Contemp Obstet Gynecol* 1993; 38:75-80.
- Romero R, Ghidni A. Premature rupture of membranes: relevance and frequency. *Contemp Obstet Gynecol* 1993; 38:33-8.
- Romero R, Hagay Z, Nores J, Sepulveda W, Mazor M. Eradication of ureaplasma urealyticum from de amniotic fluid with transplacental antibiotic treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166(2):618-20.
- Romero R, Mazor M, Morrotti R, Avila C, Oyarzune J, Insunza A, Parra M. Infection and labor VII. Microbial invasion of the amniotic cavity in spontaneous rupture of membranes at term. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166(1 Pt 1):129-33.
- Romero R, Salafia CM, Athanassiadis AP, Honeokas S, Mazor M, Sepulveda W, Bracken MB. The relationship between acute inflammatory lesions of the preterm placenta and amniotic fluid microbiology. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166 (5): 1382-8.
- Shubert PJ, Diss E, Iams J. Etiology of preterm premature of membranes. *Obstet Gynecol Clin Nort Am* 1992; 19(2):251-63.
- Smith CV, Greenspoon J, Phelan JP, Platt LD. Clinical utility of the nonstress test in the conservative management of women with preterm spontaneous premature rupture of the membranes. *J Reprod Med* 1987;32(1):1-4.
- Vergani P, Ghidni A, Locatelli A, Cavallone M, Ciarla I, Cappellini A, Lapinski RH. Risk factors for pulmonary hypoplasia in second trimester PROM. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(5 Pt 1):1359-64.
- Vintzileos AM, Campbell WA, Nochimson DJ, Weinbaum PJ. Degree of oligohydramnios and pregnancy outcome in patients with rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1985; 66(2):162-7.
- Vintzileos AM, Campbell WA, Nochimson DJ, Connolly ME, Fuenfer MM, Hoehn GJ. The fetal biophysical profile in patients with premature rupture of the membranes an early predictor of infection. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152(5):510-6.
- Vintzileos AM, Knuppel RA. Fetal biophysical assessment in premature rupture of the membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38(1): 45-58.
- Ziliani M, Azuaga A, Calderon F, Pagés G, Mendoza G. Monitoring the effacement of the uterine cervix by transperineal sonography: a new perspective. *J Ultrasound Med* 1995; 14(10):719-24.

