

## **FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS FETALES**

**Delara Babaahmadi Brito<sup>1</sup>, Orquidia Díaz Moreno<sup>2</sup>, Lisset Guerra Jiménez<sup>3</sup>, Lucía González Núñez<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Estudiante de 3er año de medicina, Facultad Manuel Fajardo, La Habana, Cuba, <sup>2</sup> Histología, Departamento de Ciencias Morfológicas, Escuela Latinoamericana de Medicina, La Habana, Cuba, <sup>3</sup> Medicina General Integral, Neonatología, Departamento de Ciencias Morfológicas, Escuela Latinoamericana de Medicina, La Habana, Cuba

[dbabaahmadi@yahoo.com](mailto:dbabaahmadi@yahoo.com)

### **Resumen**

**Introducción:** La Ruptura Prematura de Membranas Fetales ocurre antes de iniciarse el trabajo de parto lo cual aumenta la morbilidad y mortalidad tanto materna como perinatal. Se realizó una revisión bibliográfica sobre el tema, se utilizaron 26 artículos científicos, obtenidos mediante buscadores médicos como Pubmed, Proquest, Hinary y otras revistas científicas del área biomédica.

**Objetivo:** Describir la ruptura prematura de membranas fetales teniendo en cuenta criterios internacionales sobre la base de procesos multifactoriales y la promoción de salud por su impacto social.

**Desarrollo:** Las membranas fetales estructuralmente presentan dos capas conocidas y diferenciadas histológicamente, el corion y amnios, las que pueden estratificarse en distintas láminas. Se ha observado que la zona donde se produce la ruptura de las membranas ovulares es pobre en colágeno III, está edematizada con depósito de material fibrinoide y un adelgazamiento en la capa trofoblástica y decidua. La causa de ruptura prematura de membranas fetales es multifactorial y varía con la edad gestacional.

**Conclusiones:** Resulta imperativo el estudio integral e individualizado de estas pacientes debido a que deben ser clasificadas según la cantidad de factores de riesgo ya que algunos tienden a ser potenciadores.

**Palabras Claves:** Ruptura Prematura de Membranas Fetales, amnios, infección intraamniótica.

## Introducción

La ruptura prematura de membranas fetales (RPMF) es una ruptura de las membranas (bolsa amniótica) antes de que comience el trabajo de parto. Si ocurre antes de las 37 semanas de embarazo, se denomina ruptura prematura de membranas fetales pretérmino.<sup>1-3</sup> El término latencia se refiere al tiempo que transcurre entre la ruptura y la terminación del embarazo. Así, el periodo de latencia y la edad gestacional determinan el pronóstico y en consecuencia el manejo de la enfermedad de acuerdo a la posibilidad o no de terminación del embarazo.<sup>1</sup>

Según la literatura consultada una clasificación utilizada es ruptura prematura de membranas fetales pretérmino antes de la viabilidad fetal (menos de 24 semanas), ruptura prematura de membranas fetales pretérmino lejos del término (desde la viabilidad hasta aproximadamente 32 semanas de gestación), ruptura prematura de membranas fetales pretérmino cerca al término (aproximadamente 32-36 semanas de gestación).<sup>2, 3</sup>

A nivel mundial las estadísticas de la ruptura prematura de membranas fetales reseñan una incidencia del 5%-8% y se presentan en un 30%-40% de los nacimientos prematuros.<sup>3, 4</sup> Se refiere como causa principal las infecciones, desde el punto de vista materno existe mayor riesgo de corioamnionitis clínica, infección posparto y desprendimiento prematuro de placenta, siendo la sepsis materna una complicación rara.<sup>2-5</sup> La ruptura prematura de membranas fetales hacia el fin del embarazo (a término) puede ser causada por un debilitamiento natural de las membranas o por la fuerza de las contracciones. Antes de término, suele producirse por una infección en el útero, la cual causa complicaciones en un tercio de los nacimientos prematuros. Un riesgo significativo es que la mayoría de los nacimientos ocurren hasta una semana después de la ruptura de membranas, por lo que puede considerarse como el problema obstétrico de la actualidad debido a que está reportado que el 85% de la morbilidad fetal es resultado de la prematuridad.<sup>3</sup> Tradicionalmente se ha atribuido la RPMF al estrés físico, particularmente asociado con el trabajo de parto. Sin embargo, otras evidencias sugieren que es un proceso multifactorial en el que se incluyen procesos bioquímicos, biológicos, fisiológicos y genéticos.<sup>1-4, 6</sup>

En Cuba, el Sistema Nacional de Salud no cesa en sus esfuerzos por incrementar la sobrevivencia de los bebés pretérmino y su incorporación a la sociedad con una mejor calidad de vida.<sup>3</sup> Este problema de salud tiene un costo económico y social considerable para las familias y los gobiernos; no existe una forma de prevenir activamente la ruptura prematura de membranas fetales, la vigilancia y el tratamiento

óptimos siguen siendo motivo de controversia. Este trabajo forma parte de la actualización bibliográfica de una arista del proyecto biomédico Determinantes de la prematuridad y Morfometría placentaria.

### **Objetivo**

Describir la ruptura prematura de membranas teniendo en cuenta criterios internacionales sobre la base de procesos multifactoriales y la promoción de salud por su impacto social.

### **Desarrollo**

El feto se encuentra dentro del útero rodeado de un líquido claro y ligeramente amarillento que está contenido dentro del saco amniótico. Durante el embarazo dicho líquido amniótico aumenta en volumen a medida que el feto crece. Este volumen alcanza su punto máximo aproximadamente en la semana 34 de gestación, cuando llega a un promedio de 800 ml. Aproximadamente 600 ml de líquido amniótico rodean al feto a término (a la semana 40 de la gestación). El feto hace circular constantemente este líquido al tragarlo e inhalarlo y reemplazarlo mediante la exhalación y la micción.<sup>1</sup> El líquido amniótico cumple numerosas funciones para el feto: protección de las lesiones externas al amortiguar golpes o movimientos súbitos, permitir su libre movimiento y desarrollo músculo-esquelético simétrico, mantener una temperatura relativamente constante como protección de la pérdida de calor y por último permite el desarrollo apropiado de los pulmones.<sup>1,7</sup> Las membranas fetales estructuralmente presentan dos capas conocidas y diferenciadas histológicamente como corion y amnios.<sup>8</sup> (Ver anexo 1) Estas a su vez, pueden estratificarse en distintas láminas, el amnios está compuesto por cinco láminas distintas: la más cercana al feto es el epitelio amniótico, cuyas células secretan colágeno tipo III, tipo IV y proteoglicanos (laminina, fibronectina, entre otros) que luego confluirán para conformar la segunda lámina conocida como membrana basal. En el siguiente estrato se encuentra la lámina compacta, compuesta por tejido conectivo, la cual se puede considerar como el esqueleto fibroso principal del amnios. Luego se encuentra la lámina fibroblástica en donde se observan macrófagos envueltos de una matriz extracelular y células mesenquimales que son responsables de la secreción del colágeno encontrado en la lámina inmediatamente anterior. Por último se encuentra la lámina intermedia o esponjosa, conocida así debido a su apariencia, la cual limita al amnios y el corion. Esta lámina posee gran cantidad de colágeno tipo III y proteoglicanos hidratados lo que confiere su aspecto característico, su función principal es absorber el estrés físico, permitiendo que el amnios se deslice

suavemente sobre el corion subyacente. Mientras que el corion es más grueso que el amnios, este último posee una mayor fuerza tensil.<sup>1</sup> (Ver anexo 2)

Se ha observado que la zona donde se produce la ruptura de las membranas fetales es pobre en colágeno III, está edematizada con depósito de material fibrinoide y un adelgazamiento en la capa trofoblástica y decidua.<sup>9</sup> Bajo esas circunstancias de estimulación inmune, resulta que la elastasa de los granulocitos es específica para digerir ese tipo de colágeno, un cuadro característico es la corioamnionitis, que produce una reacción inflamatoria.<sup>2</sup> Adicionalmente, las células deciduales, especialmente si hay bacterias, sintetizan prostaglandinas E2 y F2-alfa, que estimulan las contracciones uterinas, por lo que una combinación de corioamnionitis e infección bacteriana son factores altamente predisponentes a una RPF.<sup>9</sup>

### **Factores de riesgo asociados a la ruptura prematura de membranas fetales**

La causa de ruptura prematura de membranas fetales es multifactorial y varía con la edad gestacional. Entre los factores predisponentes existen:<sup>3</sup>

#### **Factores de riesgo mayores**

- Parto prematuro previo.
- Metrorragia en el embarazo (más riesgo en el tercer trimestre).
- Consumo de cigarrillos.

#### **Factores de riesgo menores**

- Vaginosis bacteriana (más riesgo entre las 8-18 semanas de gestación)
- HTA o diabetes
- Anemia (Hto. menor 30 %)
- Consumo de café (mayor 2 tasas diarias)
- Dos o más legrados previos.

#### **Otros factores de riesgo**

- Traumatismos
- Incompetencia cervical
- Enfermedades del colágeno
- Deficiencia de vitamina C y cobre
- Polihidramnios
- Infecciones del tracto genital inferior
- *Trichomona*, *Chlamydia*, ureoplasma

Las enfermedades del tejido conectivo, se han asociado con membranas fetales más débiles y un incremento en la incidencia de RPMF.<sup>10</sup> Dentro de estas enfermedades se pueden encontrar el lupus eritematoso sistémico y el síndrome de Ehlers-Danlos, ambos asociados con una mayor ocurrencia de RPMF. Dicho síndrome es un grupo de al menos 11 desórdenes hereditarios del tejido conectivo, caracterizado por hiperelasticidad de las articulaciones, los tejidos y la piel.

Algunos autores han asociado deficiencias nutricionales como un factor predisponente para presentar RPMF. Está en relación con la formación de las fibras de colágeno y elastina ya que existen mecanismos enzimáticos dependientes de cobre. Según algunos estudios, las mujeres que han presentado ruptura prematura de membranas fetales presentan bajas concentraciones de cobre tanto en sangre materna como en muestras de cordón. También se ha asociado la deficiencia de ácido ascórbico con la ocurrencia de RPMF; la dieta y nutrición son factores variables y por lo tanto pueden ser modificables, como intervención estratégica, para reducir su incidencia. La deficiencia de hierro y la anemia (que genera hipoxia) pudieran inducir a estrés materno y fetal, lo cual estimula la síntesis de hormona liberadora de corticotropina (CRH por sus siglas en inglés, *corticotropin releasing hormone*). Las concentraciones elevadas de CRH son un factor de riesgo para presentar no solo RPMF, sino también otras complicaciones como hipertensión inducida por el embarazo, eclampsia, retardo del crecimiento intrauterino e infección. Un mecanismo alternativo sugiere que la marcada disminución del hierro puede llevar a daño oxidativo de los eritrocitos y por consiguiente de la unidad feto-placentaria.<sup>11-15</sup>

La ruptura prematura de membranas fetales puede ser causada además, por una infección bacteriana, el tabaquismo, alcoholismo o por un defecto en la estructura del saco amniótico, el útero o cérvix y también por las relaciones sexuales y la presencia de dispositivos intrauterinos (DIU). (Ver anexo 3) Otros factores que pueden estar vinculados incluyen las condiciones socioeconómicas bajas debido a que las mujeres con estas condiciones tienen menor probabilidad de recibir cuidados médicos prenatales adecuados.

La ruptura prematura de membranas fetales es causa de complicaciones en un tercio de los nacimientos prematuros. Otra causa importante es el desarrollo de una infección grave de los tejidos de la placenta llamada *corioamnionitis*. Cuando se presenta puede afectar las membranas fetales, cordón umbilical, placenta, líquido amniótico, incluyendo el feto provocado por la invasión microbiana de la cavidad amniótica durante el transcurso del embarazo y el parto que puede resultar muy peligrosa para la madre y el recién nacido.<sup>16</sup> Actualmente se ha encontrado que

variantes genéticas en genes del sistema inmune innato como la interleuquina 6 (IL6) puede contribuir a la respuesta inflamatoria de la placenta de madres con esta característica y predisponer algunos embarazos a la corioamnionitis aguda y a la ruptura prematura de membranas fetales.<sup>5</sup> Otras complicaciones que pueden presentar estas pacientes son el desprendimiento de la placenta (separación prematura de la placenta del útero), la compresión del cordón umbilical, el parto por cesárea y la infección posparto.<sup>17-19</sup> (Ver anexo 4) En la mayoría de los casos de RPMF, el trabajo de parto comienza en las primeras 48 horas. Cuando esto ocurre, es necesario que la madre reciba tratamiento para evitar una posible infección en el recién nacido.<sup>20</sup>

Dentro de la etiología de la ruptura prematura de membranas fetales se consideran defectos estructurales de la formación de la membrana amniótica; sobre distensión de las membranas, como ocurre en los casos de polihidramnios o embarazo gemelar; causas infecciosas que pueden ascender desde la vagina y cuello, como es el caso de la vaginosis bacteriana. Sin embargo, muchas veces no se conoce la causa.<sup>21</sup>

Según el Consenso FASGO XXXIII (2018) la **ruptura prematura de membranas fetales en embarazos anteriores**: esta asociación es mayor en embarazos pretérmino. El Preterm Prediction Study encontró una recurrencia de RPMF Pretérmino del 13.5% comparado con un riesgo de recurrencia del 4.1% en ausencia de dicho antecedente (RR: 3.3, IC 95% 2.1-5.2). En algunas publicaciones la tasa de recurrencia alcanza el 32%. El riesgo relativo (RR) indica la probabilidad de que se desarrolle la enfermedad en los sujetos expuestos a un factor de riesgo en relación al grupo que no está expuesto. En este estudio se calculó con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

**Infección del tracto genital inferior**: la frecuencia de ruptura prematura de membranas fetales es mayor en mujeres con infecciones del tracto genital, en particular en presencia de vaginosis bacteriana. Los gérmenes que habitualmente habitan el tracto genital inferior tienen la capacidad de producir fosfolipasas que estimulan la síntesis de prostaglandinas, responsable de generar contracciones uterinas.

**Hemorragias de la primera y segunda mitad del embarazo**: esta asociación es significativa al aumentar el riesgo de ruptura prematura de membranas fetales de 3 a 7 veces.

**Tabaquismo**: el riesgo de ruptura prematura de membranas fetales en fumadoras es 3 a 4 veces mayor que en no fumadoras.

Otros factores descritos asociados a la ruptura prematura de membranas fetales son los siguientes: polihidramnios, malformaciones uterinas, embarazo múltiple, acortamiento cervical, desprendimiento placentario, colagenopatías, anemia, bajo nivel socioeconómico, trauma abdominal.

Cuando la ruptura prematura de membranas fetales ocurre antes o en el límite de la viabilidad (< 23 semanas), puede ser secundaria a la realización de procedimientos diagnósticos o terapéuticos invasivos realizados a esta edad gestacional: amniocentesis, cordocentesis, fetoscopia, cirugía fetal, cerclaje vaginal.<sup>22, 23</sup>

### **Diagnóstico y medidas preventivas**

En Cuba se priorizan acciones preventivas desde la infancia para reducir las enfermedades crónicas no transmisibles, mediante la promoción de hábitos nutricionales y estilos de vida saludables para una maternidad segura, aun en mujeres añosas de 35 o más años. Todos los recién nacidos prematuros son atendidos en salas de cuidados intensivos neonatales, con los equipos y medicamentos necesarios para enfrentar las complicaciones. También el Programa de Atención Materno Infantil insiste en prevenir las patologías resultantes de la atención intensiva que generan discapacidad, como es el programa de prevención de la retinopatía de la prematuridad.

El diagnóstico de RPMF se basa en la constatación de la salida de líquido amniótico. En un 80- 90% es evidenciable al colocar un espéculo, tras realizar maniobras de valsalva. En un 10-20% de los casos aparecen dudas en el diagnóstico ya sea porque:

- a. La pérdida de líquido es intermitente.
- b. No se evidencia hidrorrea en vagina durante la exploración física.
- c. Existe contaminación por secreciones cervicales, semen, sangre, orina.

En caso de no observarse hidrorrea franca, se optará por realizar las siguientes pruebas diagnósticas:

1. Comprobación de pH vaginal (normal pH 3.4-5.5): Es un test colorimétrico. El líquido amniótico es alcalino (pH > a 6.5). Presenta falsos positivos (semen, orina, sangre, vaginosis bacteriana) y falsos negativos (candidiasis).

2. Ecografía fetal: evidencia de oligoamnios no existente previamente. Presenta una escasa sensibilidad y especificidad.

Ambas pruebas son poco específicas y no concluyentes por lo que en casos seleccionados en los que persiste la duda diagnóstica se recurrirá a:

3. Pruebas bioquímicas:

Insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1 por sus siglas en inglés) (**PROM test®**, **Amnioquick®**): La IGFBP-1 es una proteína sintetizada en el hígado fetal y en la decidua. Está presente en líquido amniótico en grandes concentraciones mientras en la sangre materna su concentración es mínima. Su sensibilidad varía del 74-100% y su especificidad del 77-98%. Placental alpha microglobulin-1 (**PAMG-1** por sus siglas en inglés) (**Amnisure®**): Es una proteína que se sintetiza en la decidua. La concentración en el líquido amniótico es de 100-1000 veces superior a la que se presenta en sangre materna. Está ausente en muestras biológicas como el semen u orina. Presenta una sensibilidad cercana al 99% y una especificidad que varía del 88-100%.

Ambas son pruebas con similar sensibilidad y especificidad por lo que pueden ser utilizadas indistintamente en los casos en los que existe la duda diagnóstica de ruptura de membranas.

4. Amniocentesis diagnóstica. En casos muy seleccionados, el diagnóstico definitivo puede realizarse **instilando fluoresceína** en la cavidad amniótica mediante amniocentesis. La detección de fluoresceína en vagina a los 30-60 minutos confirma el diagnóstico de RPF, aunque pasado este tiempo pierde especificidad.

En **dilataciones avanzadas** con membranas expuestas tanto las pruebas bioquímicas como la amniocentesis con instilación de fluoresceína pueden presentar **falsos positivos**.<sup>24, 25</sup>

El médico determinará el tratamiento específico basado en lo siguiente:

- Embarazo, estado de salud general e historia clínica
- Gravedad de la afección
- Tolerancia a determinados medicamentos, procedimientos o tratamientos
- Estimación de la duración de la RPF según edad gestacional
- Opinión de la paciente

El tratamiento de la ruptura prematura de membranas fetales puede incluir lo siguiente:

- Internación
- Terapia de espera (en algunos casos de RPF, las membranas pueden volver a sellarse y el goteo de fluido puede detenerse sin tratamiento, aunque esto es poco común, salvo que se haya producido por un procedimiento, como la amniocentesis, a comienzo del embarazo)
- Vigilancia de indicios de infección como por ejemplo fiebre, dolor, aumento del pulso fetal o exámenes de laboratorio

- Medicamentos corticoesteroides, que faciliten la maduración pulmonar fetal (la inmadurez pulmonar es un problema importante en bebés prematuros). Sin embargo, los corticoesteroides pueden ocultar una infección del útero
- Antibióticos (para prevenir o tratar infecciones) y para prolongar el tiempo hasta el parto
- Tocolíticos. Medicamentos para detener el trabajo de parto prematuro
- Las mujeres con RPMF se les suele inducir el parto a las 34 semanas si están estables. Si se presentan indicios de desprendimiento prematuro de placenta, corioamnionitis o compromiso fetal, podría ser necesario un parto antes de las 34 semanas.<sup>26</sup>

La prevención de la ruptura prematura de membranas fetales es difícil. Sin embargo, este trastorno está fuertemente vinculado con el hábito de fumar, por lo cual las madres deben dejar de fumar antes de concebir, es trabajo de terreno de los médicos de familia. Un método de tamizaje pudiera implementarse durante el seguimiento del embarazo como factores nutricionales, ambientales y genéticos o ante la sospecha de una posible RPMF pre-término. Aun cuando se ha realizado un gran avance en el conocimiento de la fisiopatología y se realizan estudios cada vez más prometedores para el desarrollo de ensayos rápidos, no invasivos y costo efectivos, estas pruebas continúan en investigación por lo que el futuro tiende a ser promisorio frente a su manejo y pronóstico.

### **Conclusiones**

La Ruptura Prematura de Membranas Fetales es una complicación usual en la práctica médica. Esta puede aumentar la incidencia en la morbilidad y mortalidad materna y fetal. Múltiples estudios se desarrollan para dilucidar su fisiopatología, lo cual se hace cada vez más necesario para poder aplicar estos conceptos en la práctica clínica, resulta imperativo el estudio integral e individualizado de las pacientes con RPMF debido a que deben ser clasificadas según la cantidad de factores de riesgo ya que algunos tienden a ser potenciadores.

### **Referencias Bibliográficas**

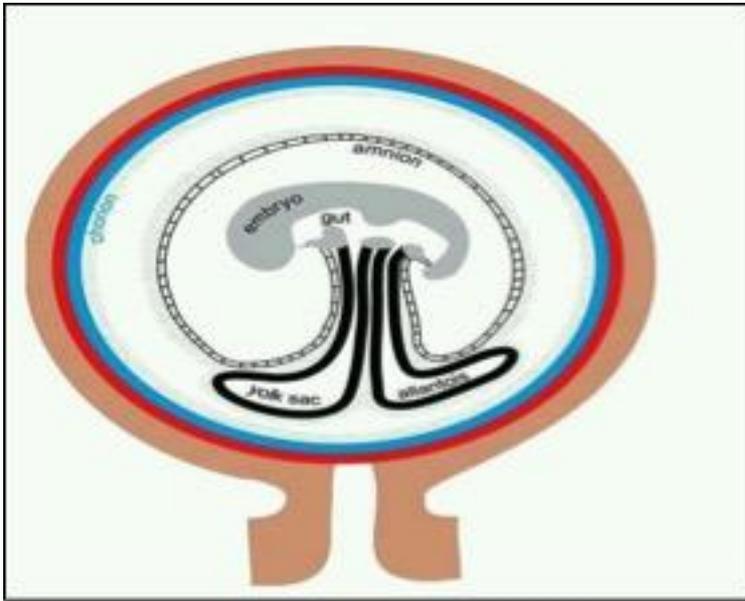
1. López-Osma FA, Ordóñez-Sánchez SA. Ruptura prematura de membranas fetales: de la fisiopatología hacia los marcadores tempranos de la enfermedad. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología Vol. 57 No. 4. 2006. p.p. 279-290
2. Hyun SK, Young JC, Sae KC, Hye WL, Yang IP, et al (2016): Placental histologic patterns and Neonatal seizure, in preterm premature rupture of membrane, The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. *Disponible en:* <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2016.1186634>
3. Alvarado KE. Factores de riesgo y complicaciones maternas fetales en pacientes con ruptura prematura de membranas antes de las 37 semanas de gestación. Trabajo

- presentado en opción al título de Médico General. Facultad de Ciencias Médicas Universidad de Guayaquil. Ecuador. 2015. 74 p.
4. Armstrong-Wells J, Post MD, Donnelly M, Manco-Johnson MJ, Fisher BM, Winn VD. Patterns of placental pathology in preterm premature rupture of Membranes. *J Dev Orig Health Dis.* 2013 June; 4(3): 249–255. *Disponible en:* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3698858/>
  5. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2017. Dirección Nacional de Registros médicos y Estadísticas de Salud. La Habana: MINSAP; 2017. [citado: 10 Mar 2018]. *Disponible en:* <http://files.sld.cu/dne/files/2017/04/anuario-2017-e.pdf>
  6. Konwar C, Del Gobbo GF, Terry J, Robinson WP. Association of a placental Interleukin-6 genetic variant (rs1800796) with DNA methylation, gene expression and risk of acute chorioamnionitis. *BMC Med Genet* 20 (36). 2019. [citado: 15 de septiembre de 2020]. *Disponible en:* <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0768-0>
  7. Valdés A, Pérez HM, García RE, López A. Embriología humana. Editorial Ciencias Médicas. La Habana, 2013. p.p 66-67
  8. Benirschke K, Kaufmann P, Baergen R. Pathology of the Human Placenta. Fifth Edition Springer Science Business Media, Inc., New York 10013, USA. 2006. p.p 31-90. *Disponible en:* [https://www.researchgate.net/publication/296353025\\_pathology\\_of\\_the\\_human\\_placenta\\_sixth\\_edition](https://www.researchgate.net/publication/296353025_pathology_of_the_human_placenta_sixth_edition)
  9. Rivera Z, René et al. fisiopatología de la rotura prematura de las membranas ovulares en embarazos de pre-término. *Rev. chil. obstet. ginecol.* [online]. 2004, vol. 69, nº 3 [citado 18 de mayo de 2019], pp. 249-255. *Disponible en:* [https://www.researchgate.net/publication/262589919\\_FISIOPATOLOGIA\\_DE\\_LA\\_ROTURA\\_PREMATURA\\_DE\\_LAS\\_MEMBRANAS\\_OVULARES\\_EN\\_EMBARAZOS\\_DE\\_PRETERMINO](https://www.researchgate.net/publication/262589919_FISIOPATOLOGIA_DE_LA_ROTURA_PREMATURA_DE_LAS_MEMBRANAS_OVULARES_EN_EMBARAZOS_DE_PRETERMINO)
  10. Sonja E, Luciano César P, Miranda M, Talya M, Guilherme AS, et al. The Placenta as an Organ and a Source of Stem Cells and Extracellular Matrix: A Review. *Cells Tissues Organs.* 2016; 201: 239–252. *Disponible en:* <http://dx.doi.org/10.1159/000443636>
  11. Konstantinos R, Themistoklis D, Stamatios P, Chrysoula MS, Yannis P, Nikolaos P. Factors implicated in the initiation of human parturition in term and preterm labor: a review, *Gynecological Endocrinology.* 2015. *Disponible en:* <http://dx.doi.org/10.3109/09513590.2015.1076783>
  12. Jakó M. Surányi A. Kaizer L. Németh G. Bártfai G. Maternal Haematological Parameters and Placental and Umbilical Cord Histopathology in Intrauterine Growth Restriction. *Medical Principles and Practice.* 2019. *Disponible en:* <http://dx.doi.org/10.1159/000497240>
  13. Soares M, Khursheed I, Keisuke K. Hypoxia and Placental Development. *Birth Defects Res.* 2017 October 16; 109(17): 1309–1329. *Disponible en:* <http://dx.doi.org/10.1002/bdr2.1135>.
  14. Rappazzo MK, Daniels JL, Messer LC, Poole C, Lobdell DT. Exposure to fine particulate matter during pregnancy and risk of preterm birth among women in New Jersey, Ohio, and Pennsylvania, 2000-2005. *Environmental Health Perspectives.* Vol. 122. No. 9, September 2014; 508: 992-997. *Disponible en:* <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1307456>.
  15. Sferruzzi-Perri Amanda N, Camm Emily J. The programming power of the placenta. *Frontiers in Physiology.* Vol. 7, art. 33. 2016. *Disponible en:* <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2016.00033>
  16. Castaneda E. Ruptura prematura de membranas y corioamnionitis. Costa Rica 2014. [citado: 5 de mayo de 2019]. *Disponible en:* <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2014/rmc145zd.pdf>

17. Tanima RM, Bandy OG, Ghana MS, Ganguly D. Histopathological Changes of Placenta in meconium stained liquor and its relevance in fetal distress: A case control study. Turkish Journal of Pathology. 2018. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5146/tjpath.2018.01444>
18. Contreras Zuelma A, Heck Julia E, Lee PC, Cui X, Hobel Calvin J, Janzen C, et al. Prenatal air pollution exposure, smoking, and uterine vascular resistance. Environ Epidemiol. 2018. 2(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/EE9.000000000000017>
19. Tai M, Piskorski A, Kao Jennifer C.W, Hess Lynn A, De la Monte Suzanne M, Fusun Gündogan. Placental morphology in fetal alcohol spectrum disorders. Alcohol and Alcoholism, 2017, 52(2) 138-144. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/alcalc/agw088>
20. Simhan H, Canavan T. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis, evaluation and management strategies». BJOG 112 (Supplement 1) 2015. 32-37. PMID 15715592. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111%2fj.1471-0528.2005.00582.x>
21. Gutiérrez Ramos M. Manejo actual de la rotura prematura de membranas en embarazos pretérmino. Rev. peru. ginecol. obstet. [Internet]. 2018 Jul [citado 2019 Mayo 05] 64(3):405-414. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2304-51322018000300014&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322018000300014&lng=es)  
<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2105>
22. Mezzabotta L, Votta R, Nores Fierro J, Santiago O. Rotura prematura de membranas. Consenso FASGO XXXIII. Córdoba, Argentina. 2018. Disponible en: <http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/Consenso FASGO 2018 Rotura prematura de membranas.pdf>
23. Mezzabotta Susacasa S, Micone P; Comas J, Meller C, Votta, R. Consenso Prevención de Parto Prematuro. SOGIBA. 2018. Disponible en: <http://www.sogiba.org.ar/images/RPMP Consenso SOGIBA 2017.pdf>
24. Monge Acuña Tinneth. Ruptura prematura de membranas. Revista Médica Sinergia. [Internet]. 3nov.2017 [citado 5may 2019];2(11): 3-6. Disponible en: <http://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/98>
25. Sandoval Picado E. Rotura prematura de membranas. Revista Médica de Costa Rica y Centroamerica LXXI. [citado: 5 de mayo de 2019]; (613): 853-856, 2014. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcosen/rmc-2014/rmc145zd.pdf>
26. Centro de Medicina Fetal y Neonatal. Rotura prematura de membranas a término y pretérmino. Barcelona, 2016. Disponible en: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/rotura%20prematura%20de%20membranas%20hcp-hsjd.pdf>

## Anexos

### Anexo 1



Representación esquemática de las membranas fetales.

Tomado de: Benirschke K, Kaufmann P, Baergen R. Pathology of the Human Placenta.

Anexo 2

Capa	Composición de la Matriz Extracelular
<b>Amnios</b>	
Epitelio	
Membrana Basal	Colágeno tipo III, IV, V, lámina fibronectina
Capa compacta	Colágeno tipo I, III, IV, fibronectina
Capa fibroblástica	Colágeno tipo III, IV, V, I, lámina fibronectina
CAPA INTERMEDIA (ESPONJOSA)	Colágeno tipo I, III, IV, proteoglicanos
<b>Corion</b>	
Capa reticular	Colágeno tipo I, III, IV, V, VI, proteoglicanos
Membrana basal	Colágeno tipo IV, fibronectina, lámina
Trofoblasto	

Representación esquemática de las membranas fetales a término y su composición extracelular correspondiente.

Tomado de: López-Osma FA, Ordóñez-Sánchez SA. Ruptura prematura de membranas fetales: de la fisiopatología hacia los marcadores tempranos de la enfermedad.

Anexo 3



Disponibile en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2014/rmc145zd.pdf>

#### Anexo 4



Disponibile en: <https://www.nasajpg.com/2016/02/28/corioamnionitis/>