

## Morbimortalidad perinatal en pacientes con rotura prematura ovular $\leq 24$ semanas según cantidad de líquido amniótico al momento del diagnóstico

Fernando Ferrer M.<sup>1,2,\*</sup>, Gonzalo Valenzuela<sup>3</sup>, Clara Schulze<sup>3</sup>, Emiliano Pertossi<sup>2</sup>, Silva Karla.<sup>1</sup>, Francisco Díaz<sup>1</sup>, Víctor Córdova<sup>1</sup>, Paula Vargas<sup>1,2</sup>, Carolina Martinovic<sup>1</sup>, Rafael Valdés<sup>1</sup>, Daniela Luna<sup>1</sup>, Alejandra Rosas<sup>1</sup>, Juan Pedro Kusanovic<sup>1,2</sup>

**Resumen:** Introducción: La rotura prematura ovular (RPO) antes de la viabilidad fetal consiste en una complicación obstétrica de baja incidencia, pero de alta morbilidad perinatal asociada. Estudios sugieren que el volumen de líquido amniótico (LA) es un factor importante a considerar. El objetivo de este trabajo es evaluar si en RPO  $\leq 24$  semanas, un bolsillo vertical máximo (BVM)  $< 2$  cm al diagnóstico es un factor de riesgo para aparición de morbilidad fetal y neonatal. Métodos: Estudio de cohorte longitudinal retrospectivo de 94 pacientes con RPO  $\leq 24$  semanas ingresadas a un hospital terciario para manejo expectante entre los años 2005 y 2014. Embarazo gemelar o malformaciones congénitas fueron criterios de exclusión. Se obtuvieron y compararon 2 grupos según BVM al ingreso (BVM  $\geq 2$  cm y BVM  $< 2$  cms) y se comparó la edad gestacional (EG) al momento de la RPO y al parto, la latencia desde la RPO al parto, la presencia de corioamnionitis clínica, el número de óbitos fetales, muerte neonatal precoz (primeros 7 días de vida), tardía (entre los 7 y 28 días) y sobrevida global. Resultados: El 58% de las pacientes presentó un BVM  $< 2$  cm al ingreso, el cual se asoció a menor latencia al parto ( $p:0,01$ ), menor EG al parto ( $p:0,02$ ), más óbito fetal ( $p:0,04$ ), mayor muerte neonatal precoz y tardía ( $p:0,02$  y  $0,01$  respectivamente) además de menor sobrevida global ( $p:0,01$ ). Conclusiones: La medición de BVM  $< 2$  cm al ingreso en pacientes con RPO  $\leq 24$  semanas, es un factor de mal pronóstico y debe ser considerado en el manejo clínico de estas pacientes.

**Palabras clave:** rotura prematura ovular previable; oligohidroamnios; sobrevida neonatal; morbilidad perinatal; mortalidad perinatal.

**Abstract:** Introduction: Previably premature rupture of membranes (pPROM) is a low-incidence obstetric complication associated with high perinatal morbidity and mortality. Studies suggest that the volume of amniotic fluid (AL) is an important factor to consider. The aim of this study is to evaluate if in RPO  $\leq 24$  weeks, a maximum vertical pocket (MVP)  $< 2$  cm to the diagnostic is a risk factor for fetal and neonatal morbidity and mortality. Objectives: Evaluate fetal and neonatal morbidity and mortality according to amniotic fluid (AL) Maximum Vertical Pocket (MVP)  $\geq$  or  $<$  to 2 cm in patients with pPROM  $\leq 24$  weeks. Methods: Retrospective longitudinal cohort study of 94 patients with pPROM  $\leq 24$  weeks who were admitted to a tertiary hospital for expectant management between 2005 and 2014. Twin pregnancy or congenital malformations were excluded. Two groups were obtained and compared according to MVP on admission (MVP  $\geq 2$  cm and MVP  $< 2$  cm) and the gestational age (GA) was compared at the time of the pPROM and at delivery, the latency from the pPROM to delivery, the presence of clinical chorioamnionitis, the number of fetal deaths, early neonatal death (first 7 days of life), late neonatal death (between 7 and 28 days) and global survival. Results: 58% of the patients had a BVM  $< 2$  cm at admission, which was associated with lower latency at delivery ( $p: 0.01$ ), lower EG at delivery ( $p: 0.02$ ), plus fetal death ( $p: 0.04$ ), higher neonatal death both early and late ( $p: 0.02$  and  $0.01$  respectively) as well as lower overall survival ( $p: 0.01$ ). Conclusions: The measurement of MVP  $< 2$  cm at admission in patients with pPROM  $\leq 24$  weeks, is a factor of poor prognosis and should be considered in the clinical management of these patients.

**Keywords:** *previable premature rupture of membranes; oligohydramnios; survival; perinatal morbidity; perinatal mortality.*

Fecha de envío: 14 de enero de 2018 - Fecha de aceptación: 17 de abril de 2018

### Introducción

La rotura prematura ovular (RPO) a una edad gestacional (EG) de 24 semanas o menos, es menos frecuente (0,1-0,7% de los

embarazos) pero de peor pronóstico que a EG más avanzadas (Margato *et al.*, 2012; Miyazaki *et al.*, 2012; Wagner *et al.*, 2016). Presenta una alta morbilidad y baja sobrevida, dada

(1) Servicio de Obstetricia y Ginecología, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río, Santiago, Chile. Centro de Investigación e Innovación en Medicina Materno-Fetal (CIMAFA).

(2) División de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

(3) Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

\*Autor de correspondencia: [faferrer@uc.cl](mailto:faferrer@uc.cl)



principalmente por la prematuridad al momento del parto, hipoplasia pulmonar secundaria a la reducción del líquido amniótico y/o estado inflamatorio materno-fetal (Margato *et al.*, 2012; Miyazaki *et al.*, 2012; Lee *et al.*, 2015; Wagner *et al.*, 2016).

Se sabe que en mujeres de segundo trimestre con RPO, el parto se prolonga 2 semanas en cerca del 42-75% de los casos, pudiendo incluso superar la viabilidad (Miyazaki *et al.*, 2012; Sim H *et al.*, 2017). Una menor EG al momento de la RPO disminuye la sobrevida neonatal. Además, la menor EG al momento del parto y la presentación podálica, disminuyen la sobrevida al momento del parto (Lee *et al.*, 2015). En cuanto a factores pronósticos, la latencia y la EG al momento de la RPO y parto han sido ampliamente analizados, pero la calidad de la evidencia es baja (Wagner *et al.*, 2016).

Se ha demostrado que el oligohidroamnios (OHA) persistente (> 1 semana), impacta en la sobrevida neonatal, aumenta la admisión a UCI e incide en el desarrollo de hipertensión pulmonar, distress respiratorio, displasia broncopulmonar o retraso del desarrollo psicomotor (Lee *et al.*, 2015). El objetivo de este estudio es comparar morbilidad fetal y neonatal en base a la presencia o ausencia de OHA al momento del diagnóstico, en pacientes con RPO  $\leq$  24 semanas.

## Métodos

Estudio de cohorte longitudinal retrospectivo de 94 pacientes con RPO  $\leq$  24 semanas y candidatas a manejo expectante ingresadas a un hospital terciario entre 2005 y 2014. Embarazo gemelar, malformaciones congénitas o ingreso en trabajo de parto fueron criterios de exclusión. El diagnóstico de RPO se realizó con los siguientes criterios diagnósticos: Anamnesis compatible con RPO además de especuloscopia con visualización de salida de LA por el orificio cervical externo y/o test confirmatorio positivo (Test de cristalización o AmniSure<sup>®</sup>). La EG se estableció con fecha de última regla confiable y segura y/o estimación ecográfica precoz (antes de las 14 semanas). Al diagnóstico de RPO se realizó la medición de bolsillo vertical máximo (BVM), clasificando a las pacientes en 2 grupos (BVM  $\geq$  2 cm y BVM < 2 cm). En las 94 pacientes con RPO  $\leq$  24 semanas, se realizó monitoreo diario de latidos fetales y evaluación ecográfica seriada. En el 97% (93/94) las embarazadas se utilizaron antibióticos indicados de amplio espectro por 7-10 días (50% con ceftriaxona, metronidazol y eritromicina, 37% ampicilina y eritromicina, 10% penicilina, quemicitina y gentamicina y 3% (1/94) sin uso de antibiótico. Al cumplir las 24 semanas de EG se indicó la administración de corticoides, repitiéndose un segundo curso a las 2-3 semanas en caso de inicio del trabajo de parto o cambios en la condición clínica.

Según factibilidad de abordaje, presentación clínica y evaluación costo-beneficio, en algunos casos seleccionados se realizó estudio de líquido amniótico para la búsqueda de infección intraamniótica por medio de amniocentesis. Para evaluar morbilidad materna se consignó la prevalencia de corioamnionitis clínica según los criterios de Gibbs (Gibbs RS *et al.*, 1982). En caso de embarazo con sospecha de infección intraamniótica pero sin cumplir los criterios de corioamnionitis clínica, se indicó tratamiento antibiótico de amplio espectro por 14-21 días. En caso de corioamnionitis, registro fetal alterado o EG de 35 semanas se procedió a la interrupción del embarazo.

Se registró la EG al momento de la RPO, al parto y su latencia desde la RPO al parto. Los recién nacidos (RN) recibieron cuidados paliativos o cuidados neonatales estándar de acuerdo a su EG y comorbilidades al momento de nacer. El ingreso a UCI se utilizó como indicador de morbilidad neonatal, llevándose un registro de mortalidad fetal, neonatal precoz, tardía y sobrevida global.

Los resultados numéricos se muestran como porcentajes medianas y rangos intercuartiles. Las diferencias entre los grupos se evaluaron con el test Mann-Whitney-U. Las variables categóricas que se incluyeron en el análisis univariado se evaluaron con test de chi-cuadrado. La significancia estadística se definió con un valor alfa correspondiente a un  $p < 0,05$ .

**Resultados:** La incidencia de RPO  $\leq$  24 semanas entre 2005 y 2014 fue de 0,13%(94/72.307 partos). La mediana de la EG al momento fue 24+3 semanas (rango 19-35 semanas). Un 28%(27/94) de las pacientes con RPO  $\leq$  24, ocurrió antes de las 18 semanas de gestación. Un 76% (72/94) de nuestras pacientes tuvieron un parto vaginal.

En cuanto a las variables analizadas, en nuestra muestra se observa que el 19% (18/94) de las embarazadas cursó con corioamnionitis clínica según los criterios de Gibbs (Gibbs RS *et al.*; 1982). En cuanto a la mortalidad perinatal, se obtuvo un 32% (30/94) de óbito fetal. De los 64 nacimientos vivos, un 58% (37/64) muere en los primeros 30 días de vida (mortalidad neonatal). La sobrevida global fue de un 42% (27/64) (Tabla 1).

**Tabla 1:** Resultados generales

	RPO $\leq$ 24 semanas entre 2005 y 2014 (n:94)
Incidencia Global (%)	0,13%(94/72.307 partos)
Edad Gestacional de la RPO (mediana; rango)	24+3 semanas; (19-35)
RPO < 18 semanas (%)	28%(27/94)
Parto Vaginal (%)	76% (72/94)
Corioamnionitis clínica (%)	19% (18/94)
Óbito Fetal (%)	32% (30/94)
Mortalidad Neonatal (%)	58% (37/64)
Sobrevida Global (%)	42% (27/64)

Al comparar las pacientes según cantidad de líquido amniótico al momento del diagnóstico de la RPO, objetivado por medio de la medición del bolsillo vertical mayor de LA mediante ecografía, es posible observar que los pacientes con oligohidramnios al ingreso (BVM < 2 cm), se asoció a una menor latencia al parto (21 vs 46 días), menor edad gestacional al momento del parto (23+2

vs 26+5 semanas), mayor riesgo de óbito fetal (40% vs 20%) y de muerte neonatal tanto precoz como tardía (33% vs 10% y 68% vs 28% respectivamente). Todas estas con diferencias estadísticamente significativas. Además, es posible observar que la sobrevida global es superior cuando la medición del LA al ingreso es normal (BVM  $\geq$  2 cms) (64% vs 21%) con  $p:0,01$  (Tabla 2).

**Tabla 2:** Comparación entre pacientes con BVM <2 cms versus BVM  $\geq$ 2 cms.

	<b>BVM &lt;2 cm</b>	<b>BVM <math>\geq</math>2 cm</b>	<b>p</b>
	<b>55/94 (58%)</b>	<b>39/94 (42%)</b>	
<b>RPO &lt;18 semanas</b>	34% (19/55)	20% (8/39)	0,13
<b>Uso de Antibióticos</b>	100% (55/55)	97% (38/39)	0,23
<b>Latencia al parto (mediana)</b>	21 días	46 días	0,01
<b>Edad gestacional al parto (mediana; rango)</b>	23+2;(19-31) sem.	26+5; (20-35) sem.	0,02
<b>Parto vaginal</b>	78% (43/55)	75% (29/39)	0,66
<b>Corioamnionitis clínica</b>	20% (11/55)	18% (7/39)	0,80
<b>Óbito fetal</b>	40% (22/55)	20% (8/39)	0,04
<b>Muerte neonatal precoz (&lt; 7 días de vida)</b>	33% (11/33)	10% (3/31)	0,02
<b>Muerte neonatal tardía (7-28 días de vida)</b>	68% (15/22)	28% (8/28)	0,01
<b>Sobrevida global</b>	21% (7/33)	64% (20/31)	0,01

Se analizaron mediante test de Mann-Whitney U y test chi cuadrado.

## Discusión

En nuestro estudio demostramos que los pacientes con RPO  $\leq$ 24 semanas y OHA al momento del diagnóstico presentaron mayor mortalidad y menor sobrevida. Esto concuerda con la evidencia disponible que indica que existe correlación entre el volumen de LA y el riesgo de mortalidad neonatal y sobrevida en RPO  $\leq$ 24 semanas (Grisaru-Granovsky *et al.*, 2003; Hadi *et al.*, 1994; Kilbride *et al.*, 1996; McElrath, 2017; Shumway *et al.*, 1999; Wagner *et al.*, 2016). No obstante, la sobrevida promedio reportada es variable. En un estudio retrospectivo de 92 embarazadas con RPO entre 14-24 semanas y OHA persistente, la sobrevida fue de 75,9% (Lee *et al.*, 2015). Así mismo, en un estudio prospectivo de 178 embarazos con RPO a las 20-25 semanas de gestación y OHA al diagnóstico, la tasa de supervivencia perinatal fue de 2,1% (Hadi *et al.*, 1994). Vale considerar que este último estudio se desarrolló en 1994. Por lo tanto, al analizar la literatura es importante considerar que los actuales conocimientos en neonatología y perinatología han permitido mejorar el pronóstico en la RPO precoz, tanto con como sin OHA.

(Wagner *et al.*, 2016) agruparon 769 pacientes con RPO previsible provenientes de estudios realizados entre el año 2000 y 2016. En su análisis evidencian que la EG al momento de la RPO fue entre 18 a 24 semanas, ubicándose la EG promedio al parto entre 21 a 30 semanas. 54,2% de los pacientes nacieron vivos, de los cuales el 42% falleció en el período neonatal (Wagner *et al.*, 2016). En comparación, nuestro estudio presentó rangos de EG al momento del diagnóstico y al parto, similares pero con un mayor porcentaje de RN vivos y menor mortalidad neonatal.

La EG en la que ocurre la RPO, la duración del período de latencia y la EG al nacer son los factores pronósticos más importantes para la mayoría de las complicaciones neonatales y la supervivencia sin secuelas, especialmente en casos de RPO muy precoz (González-Mesa *et al.*, 2012; Waters & Merced, 2009). En un estudio retrospectivo de 69 embarazos con RPO < 24 semanas, es posible observar que al tener un BVM  $\geq$  a 2 cm, se asocia de forma estadísticamente significativa a una mayor latencia al parto. Sin embargo, la evidencia sobre la relación entre latencia y OHA al diagnóstico en RPO pretérmino es controversial (Sim *et al.*, 2017; Test *et al.*, 2011).

En cuanto a si la precocidad de la edad de RPO juega un rol en presentar OHA, en nuestro reporte no evidenciamos una mayor cantidad en mujeres con RPO menores de 18 semanas, lo cual es concordante con un estudio en 31 mujeres con RPO previsible, en el cual la RPO antes de las 19 semanas tampoco se asoció a mayor prevalencia de OHA (Margato *et al.*, 2012).

La morbilidad materna en RPO es atribuible casi exclusivamente a causas infecciosas, siendo la prevalencia de corioamnionitis en RPO  $\leq 24$  semanas de 5-77% (Hibbard *et al.*, 1993; Muris *et al.*, 2007). Esta complicación se ha asociado a peor desenlace neonatal y mayor incidencia de trastornos del neurodesarrollo en el RN. (González-Mesa *et al.*, 2012). A una misma EG, la prevalencia de corioamnionitis es mayor en aquellos embarazos con RPO  $\leq 24$  semanas que en los que no presentan RPO (Arias *et al.*, 1997; Fortunato *et al.*, 1994; Kurkinen-Räty *et al.*, 1998). Así como también es más frecuente cuando la RPO ocurre antes de las 24 semanas que cuando ocurre más tarde en el embarazo (Hillier *et al.*, 1988; Morales, 1987). La corioamnionitis puede ser tanto causa como consecuencia de la RPO (McElrath, 2017). No obstante, se ha descrito que luego de una RPO, el riesgo de desarrollar corioamnionitis es mayor en pacientes con OHA (Hadi *et al.*, 1994). Por otro lado, en RPO  $\leq 24$  semanas, se ha visto que la incidencia de corioamnionitis se reduce con latencia prolongada. No obstante, aunque en nuestro estudio la latencia en el grupo con OHA fue significativamente menor al grupo sin OHA, el grupo con BVM  $< 2$  cm no presentó mayor incidencia de corioamnionitis.

Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentra su diseño retrospectivo, el análisis de la población de sólo un centro y la falta de seguimiento a mediano y largo plazo.

## Conclusión

En pacientes con RPO  $\leq 24$  semanas, un BVM  $\geq 2$  cms al ingreso se asocia con un período de latencia (46 días) y una sobrevida global (64%) significativamente mayor al de las pacientes con un BVM  $< 2$  cms. En RPO  $\leq 24$  semanas, al momento de decidir la conducta terapéutica a seguir y la entrega de información sobre el pronóstico neonatal, la medición del BVM al ingreso es un factor relevante que debe ser considerado. La investigación y desarrollo de alternativas terapéuticas para evitar o revertir el OHA podrían jugar a futuro, un rol crucial en el manejo expectante de la RPO antes de la viabilidad.

## Contribuciones

Este estudio no cuenta con fuentes de financiamiento. Los autores declaran no presentar conflictos de interés en relación a este artículo.

## Referencias

- Arias F, Victoria A, Cho K & Kraus F. (1997). Placental histology and clinical characteristics of patients with preterm premature rupture of membranes. *Obstetrics & Gynecology* **89**, 265-271.
- Fortunato S, Welt S, Eggleston M & Bryant E. (1994). Active expectant management in very early gestations complicated by premature rupture of the fetal membranes. *The Journal of reproductive medicine* **39**, 13-16.
- Gibbs R, Blanco J, St Clair P, Castaneda Y. (1982) Quantitative bacteriology of amniotic fluid from patient with clinical intraamniotic infection at term. *J Infect Dis* **145**: 1-8
- González-Mesa E, Herrera J, Urgal A, Lazarraga C, Benítez M & Gómez. (2012). Temporal trends of latency period and perinatal survival after very early preterm premature rupture of fetal membranes. *Archives of gynecology and obstetrics* **286**, 347-352.
- Grisarú-Granovsky S, Eitan R, Kaplan M & Samueloff A. (2003). Expectant management of midtrimester premature rupture of membranes: a plea for limits. *Journal of perinatology* **23**, 235-239.
- Hadi H, Hodson C & Strickland D. (1994). Premature rupture of the membranes between 20 and 25 weeks' gestation: role of amniotic fluid volume in perinatal outcome. *American journal of obstetrics and gynecology* **170**, 1139-1144.
- Hibbard J, Hibbard M, Ismail M & Arendt E. (1993). Pregnancy outcome after expectant management of premature rupture of the membranes in the second trimester. *The Journal of reproductive medicine* **38**, 945-951.
- Hillier S, Martius J, Krohn M, Kiviat N, Holmes K & Eschenbach D. (1988). A case-control study of chorioamnionitis and histologic chorioamnionitis in prematurity. *New England Journal of Medicine* **319**, 972-978.
- Kilbride H, Yeast J & Thibeault D. (1996). Defining limits of survival: lethal pulmonary hypoplasia after midtrimester premature rupture of membranes. *American journal of obstetrics and gynecology* **175**, 675-681.
- Kurkinen-Räty M, Koivisto M & Jouppila P. (1998). Perinatal and neonatal outcome and late pulmonary sequelae in infants born after preterm premature rupture of membranes. *Obstetrics & Gynecology* **92**, 408-415.
- Lee Y, Ahn G & Jun K. (2015). Short-term and long-term postnatal outcomes of expectant management after previsible preterm premature rupture of membranes with and without persistent oligohydramnios. *American journal of obstetrics and gynecology* **170**, 1139-1144.

- Margato M, Martins G, Júnior R & Nomura M. (2012). Previaible preterm rupture of membranes: gestational and neonatal outcomes. *Archives of gynecology and obstetrics* **285**, 1529-1534.
- McElrath T. (2017). Midtrimester preterm premature rupture of membranes. En: UpToDate. Lockwood C, Barss V (eds)
- Miyazaki K, Furuhashi M, Yoshida K & Ishikawa K. (2012). Aggressive intervention of previaible preterm premature rupture of membranes. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica* **91**, 923-929.
- Morales W. (1987). The effect of chorioamnionitis on the developmental outcome of preterm infants at one year. *Obstetrics & Gynecology* **70**, 183 - 186.
- Muris C, Girard B, Creveuil C, Durin L, Herlicoviez M & Dreyfus M. (2007). Management of premature rupture of membranes before 25 weeks. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* **131**, 163-168.
- Shumway J, Al-Malt A, Amon E, Cohlan B, Amini S, Abboud M & Winn H. (1999). Impact of oligohydramnios on maternal and perinatal outcomes of spontaneous premature rupture of the membranes at 18-28 weeks. *Journal of Maternal-Fetal Medicine* **8**, 20-23.
- Sim H, Araujo Júnior E, Da Silva Costa F & Sheehan M. (2017). Maternal and neonatal outcomes following expectant management of preterm prelabour rupture of membranes before viability. *American journal of obstetrics and gynecology* **170**, 1139-1144.
- Test G, Levy A, Wiznitzer A, Mazor M, Holcberg G, Zlotnik A & Sheiner E. (2011). Factors affecting the latency period in patients with preterm premature rupture of membranes. *Archives of gynecology and obstetrics* **283**, 707-710.
- Wagner P, Sonek J, Mayr S, Abele H, Goelz R, Hoopmann M & Kagan K. (2016). Outcome of pregnancies with spontaneous PPRM before 24+ 0 weeks' gestation. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* **203**, 121-126.
- Waters T & Mercer B. (2009). The management of preterm premature rupture of the membranes near the limit of fetal viability. *American journal of obstetrics and gynecology* **201**, 230-240.