



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

***“RESULTADOS PERINATALES DE LAS PACIENTES CON
RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS DE PRETÉRMINO
ALEJADA DEL TÉRMINO, SERVICIO DE OBSTETRICIA, HOSPITAL
CALDERÓN GUARDIA, PERIODO 2007-2012”***

Trabajo final de investigación aplicada sometido a la consideración de la Unidad
de Postgrado en Ginecología y Obstetricia para optar al grado y título de la
Especialidad en Ginecología y Obstetricia

AUTORES:

DRA. NATALIA CAMBRONERO ARGUEDAS

DR. MARIO VÍQUEZ VILLALOBOS

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2015

AUTORES:

DRA. NATALIA CAMBRONERO ARGUEDAS
RESIDENTE EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
HOSPITAL DR. RAFAEL ÁNGEL CALDERÓN GUARDIA

DR. MARIO VÍQUEZ VILLALOBOS
RESIDENTE EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
HOSPITAL DR. RAFAEL ÁNGEL CALDERÓN GUARDIA

TUTOR DE TESIS INSTITUCIONAL:

DR. MANRIQUE LEAL MATEOS
ASISTENTE ESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO FETAL
HOSPITAL DR. RAFAEL ÁNGEL CALDERÓN GUARDIA

LECTORES DE TESIS:

DR. PABLO PARRA RAMIREZ
ASISTENTE ESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO FETAL
HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS

DEDICATORIA

A nuestros padres y hermanos...

AGRADECIMIENTO

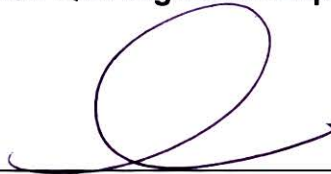
A todos los que me han acompañado en mi camino...

Este trabajo final de investigación aplicada fue aceptado por el Comité de Investigación de la Unidad de Postgrado en Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de la Especialidad en Ginecología y Obstetricia



Dra. Flory Morera González

Coordinadora del Área Quirúrgica de Especialidades Médicas



Dr. Manrique Leal Mateos

Asistente especialista Medicina Materno Fetal

Hospital Calderón Guardia

Tutor

Dra. Virya Castro Acuña

Coordinadora Nacional Comité de Investigación



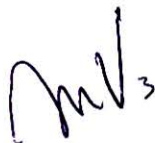
Dr. Oscar Cerdas Salas

**Coordinador Nacional de la Unidad
de Postgrado en Ginecología y Obstetricia**



Dra. Natalia Cambronero Arguedas

Sustentante



Dr. Mario Víquez Villalobos

Sustentante

TABLA DE CONTENIDOS

| Contenido | Página |
|--------------------------------------|---------------|
| Resumen | 7, 8 |
| Lista de cuadros | 9 |
| Lista de figuras | 10 |
| Introducción | 11 |
| Antecedentes | 12, 13, 14 |
| Objetivos de la investigación | 15 |
| Metodología | 16, 17 |
| Método de recolección de información | 18, 19 |
| Resultados | 20, 21, 22 |
| Discusión | 23, 24, 25 |
| Conclusiones | 26 |
| Bibliografía | 27, 28, 29 |

1. Resumen

Con el objetivo de evaluar los resultados perinatales de la ruptura prematura de membranas alejada de término, se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo, de las pacientes que acudieron al Hospital Calderón Guardia del año 2007 al 2012.

Se evaluó un total de 476 expedientes de pacientes con diagnóstico de ruptura prematura de membranas alejada del término, que tuvieron un manejo expectante con esquema de antibióticos y corticoesteroides. Del total de pacientes, solo 101 expedientes de las pacientes con el respectivo expediente del recién nacido cumplían los objetivos.

Con respecto a los resultados, se determinó que un 24% completaron el esquema de antibióticos, con un periodo de latencia de manejo expectante de 5 días, y un 14% de las pacientes embarazadas presentó corioamnionitis como principal complicación. El 70% completó el esquema de corticoesteroides. Y en cuanto a la morbilidad neonatal, la principal complicación fue el distrés respiratorio en un 73%, y la estancia hospitalaria de los neonatos fue de 10 días.

Abstract

In order to evaluate the perinatal outcome of premature rupture of membranes remote from term, a retrospective observational study of patients attending the Calderon Guardia Hospital from 2007 to 2012 was performed.

A total of 476 records of patients with diagnosis of premature rupture of membranes remote from term, which had an expectant management with antibiotics and corticosteroids scheme was evaluated. Of all patients, only 101 cases of patients with the relevant records of the newborn met the objectives.

Regarding the results, it was determined that 24% completed the antibiotic

scheme with a latency period of expectant management of five days, and 14% of pregnant patients showed chorioamnionitis as the main complication. Also, 70% complete corticosteroids scheme. And as for neonatal morbidity and mortality, the main complication was respiratory distress in 73%, and hospital stay of infants was 10 days.

Palabras clave:

Ruptura prematura de membranas alejada de termino - Corioamnionitis - Distrés Respiratorio - Periodo de latencia

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1 (Complicaciones neonatales más frecuentes de RPMP, HCG. 2007-2012) **página 17**

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 (Pacientes con RPMP con esquema de antibioticos completo, Hospital Calderon Guardia, 2007-2012). **Página 16**

Figura 2 (Pacientes con RPMP con esquema de corticoesteroides completo, Hospital Calderon Guardia, 2007-2012). **Página 16**

Figura 3 (Pacientes con RPMP con corioamnionitis, Hospital Calderon Guardia, 2007-2012). **Página 17**

2. Introducción

Durante los últimos años la ruptura prematura de membranas ha tomado gran relevancia, dado su importancia en las repercusiones maternas y neonatales. Pero esto, es aún mayor en aquellas pacientes que la ruptura se da en una edad gestacional menor, como es el caso entre las 24 a 34 semanas de embarazo, la cual se presenta de un 2-3%¹. Una ruptura de membranas a esta edad gestacional representa un reto mayor para el médico, ya que las complicaciones maternas y neonatales dependen en gran parte del momento de la ruptura y la atención brindada.^{2,3}

El momento de la ruptura de membranas es clave, ya que si esta se da al inicio de las 24 semanas de embarazo, el pronóstico del recién nacido será muy reservado ya que la tasa de mortalidad es muy alta. Pero si la ruptura se da a edades gestacionales mayores disminuye la tasa de mortalidad, pero la tasa de morbilidad neonatal y sus complicaciones se presentan en un alto porcentaje, y en muchos casos estas complicaciones pueden asociar secuelas importantes en el crecimiento y desarrollo del neonato.⁴

Teniendo lo anterior en cuenta, utilizaremos los datos del centro nacional de referencia de medicina materno fetal y neonatología (Hospital Calderón Guardia), para analizar los datos recolectados en años anteriores y así evaluar la eficacia del manejo de estas pacientes, así como los resultados neonatales de estas pacientes.

3. Antecedentes

La ruptura prematura de membranas ha sido estudiada desde muchos años atrás, con algunos cambios conceptuales y de tratamiento a través de los años, con el fin de mejorar el manejo.

Muchas de las complicaciones a nivel neonatal varían según la edad gestacional, como el distrés respiratorio (10-100%), enterocolitis necrotizante (1-10%) o hemorragia intraventricular (20%), son de gran importancia en el recién nacido ya que su atención médica es necesaria en una unidad de cuidados intensivos, y así mismo la presencia de una o varias de estas en un mismo neonato, favorece a internamientos más prolongados en estas unidades. Por otro lado, el manejo expectante, en busca de favorecer al feto y su pronóstico neonatal, expone a la madre a complicaciones serias, como son los casos de corioamnionitis (13-71%) y sangrado de la segunda mitad del embarazo (4-12%), por mencionar algunos .^{3,5}

El manejo expectante de la ruptura prematura de membranas entre las 24 y 34 semanas es de gran importancia en el mundo, ya que a esta edad gestacional, la presencia de complicaciones tanto maternas como neonatales, pone al médico en una situación mas que difícil para su manejo. De aquí que el uso de antimicrobianos y corticosteroides son de gran importancia en cuanto manejo de estas pacientes. En los últimos 20 años ha cambiado su uso con las diferentes recomendaciones de entidades internacionales, de un 39% hasta un 99% en cuanto a los corticoesteroides, ya que las complicaciones neonatales se dan en menor medida, como menor tasa de distrés respiratorio (RR 0.66, IC 95%, 0.59 a 0.73) o enterocolitis necrotizante (RR 0.46, IC 95% 0.29 a 0.74). Y por otro lado los antibióticos intentan disminuir las complicaciones maternas, como las presencia de corioamnionitis (RR 0.66; IC 95%, 0.46-0.96) al prolongar el periodo de latencia de la ruptura de membranas a mas de una semana (RR 0.79, IC 95%).^{6,7}

A nivel internacional existen estudios en los cuales se compara el uso de diferentes medicamentos como antibióticos o corticoesteroides, y su implicación en el manejo de la ruptura prematura de membranas alejada del término.

No se encontraron estudios a nivel nacional sobre ruptura prematura de membranas alejada del término. Tampoco se conocen estudios de este tema a nivel del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia al día de hoy.

En cuanto al resultado neonatal, existen varios estudios.

Merenstein y colaboradores, en 1996, publicaron una revisión de las complicaciones neonatales con respecto a la ruptura prematura de membranas. De la revisión se logra valorar la importancia de la edad gestacional, ya que si la ruptura de membranas sucede a menor edad gestacional, la presencia de complicaciones neonatales es muy alta. En ocasiones pueden ser varias complicaciones en un sólo neonato, de aquí que el pronóstico para el mismo se proyecta menos satisfactorio.⁸

Kurkinen-RÄty y colaboradores, en 1998, realizaron un estudio retrospectivo, de cohorte, en el cual se estudiaron 78 mujeres entre 1990 y 1996, con ruptura prematura de membranas de pretérmino entre las 17 y 30 semanas de embarazo; se compararon con un grupo de 78 mujeres con parto pretérmino espontáneo y valoraron la morbilidad materna así como las tasas de morbilidad y mortalidad perinatal y neonatal. Entre los datos obtenidos se encontró un 53% de distrés respiratorio, hemorragia intraventricular en un 17%, y promedio de hospitalización de 48 días.⁹

Pasquier y colaboradores, en el 2009, publicaron un estudio de cohorte prospectivo realizado, de abril de 1999 a abril del 2001, con un total de 472 pacientes con ruptura prematura de membranas entre las 24 semanas y 34 semanas de embarazo. Y compraron entre un manejo expectante a un manejo de parto electivo, y valoraron las diferentes complicaciones neonatales. Entre sus conclusiones lograron determinar que la principal complicación fue el distrés respiratorio (40-60%), pero que la incidencia de complicaciones neonatales se

relacionaba con la edad gestacional, en donde se presentaba más complicaciones en menores de 28 semanas (RR 3.7-5.1, IC 95%), a diferencia de mayores de 32 semanas (RR 1, IC 95%).¹⁰

En el año 2011 fue publicado un estudio realizado por Guangyong Ye y colaboradores, retrospectivo, utilizando un análisis univariado y multivariado. En el mismo se valoraron los factores que influenciaron el periodo de internamiento en la unidad de cuidados intensivos neonatales, de 289 pacientes con antecedente de ruptura prematura de membranas entre las 24-34 semanas de embarazo, y cuyo parto fue entre las 25-36 semanas de embarazo con un periodo de latencia mayor a las 18 horas. Encontraron una tasa de ruptura prematura de membranas de pretérmino de 1,3%, de la cual 19,2% fueron neonatos con sepsis. La estancia promedio de los neonatos prematuros fue de 11 días.¹¹

4. Objetivos de la investigación

4.1 Objetivo general

Describir los resultados perinatales de las pacientes con ruptura prematura de membranas de pretérmino alejada del término, Servicio de Obstetricia, Hospital Calderón Guardia, en periodo comprendido entre 2007-2012

4.2 Objetivos específicos

1. Caracterizar clínicamente al grupo de estudio.
2. Precisar las complicaciones neonatales y maternas asociadas a la ruptura prematura de membranas alejada del término.
3. Precisar la magnitud del problema mediante la valoración del número de días de internamiento de las pacientes del Servicio de Obstetricia con ruptura prematura de membranas de pretérmino alejada del término, así como de los recién nacidos de éstas pacientes.

5. Metodología (materiales y métodos)

5.1 Población y periodo de estudio

Se realizara un estudio que incluirá a aquellas pacientes embarazadas internadas en el Servicio de Obstetricia del Hospital Calderón Guardia con el diagnóstico de ruptura prematura de membranas de las 24 a las 34, desde el primero de enero del 2007 al 31 de diciembre del 2012.

5.2 Tipo de estudio

Estudio observacional descriptivo retrospectivo.

5.3 Criterios de inclusión

Se incluirán en el estudio todas aquellas pacientes hospitalizada con el diagnóstico de ruptura prematura de membranas entre las 24 y 34 semanas de embarazo, entre el 1 de enero del 2007 y el 31 de diciembre del 2012 en el Hospital Calderón Guardia.

5.4 Criterios de exclusión

- Paciente con embarazo múltiple.
- Feto con diagnóstico de malformaciones por ultrasonido o muerte fetal.
- Paciente que se le realizó cerclaje en la primera mitad del embarazo.
- Enfermedad crónica o inducida por el embarazo que contraindique el manejo conservador de la RPM pretérmino alejada del término.

5.5 Tipos de variables

Variables independientes tomadas en cuenta en las pacientes estudiadas:

- Edad de la paciente.
- Edad gestacional al ingreso.
- Paridad.

- Presentación del producto.
- Índice de líquido amniótico al ingreso por US (medición por cuadrantes).
- Número de tactos vaginal realizados desde su ingreso hasta el momento del parto.
- Aplicación de esquema de corticosteroides completo.
- Aplicación de esquema de antibióticos completo.
- Aplicación de tocolíticos.

Variables dependientes tomadas en cuenta:

- Edad gestacional al momento del parto.
- Indicación para la inducción del parto.
- Periodo de latencia.
- En el neonato:
 - Presencia de síndrome de distrés respiratorio.
 - Presencia de enterocolitis necrotizante.
 - Presencia de hemorragia intraventricular.
 - Presencia de sepsis neonatal y germen cultivado.
 - Presencia de parálisis cerebral infantil.
 - Complicaciones al momento del nacimiento y durante los días de internamiento.

6. Método de recolección de información

Se analizaron los expedientes clínicos de las pacientes con diagnóstico de ruptura prematura de membranas, entre las 24 y 34 semanas de embarazo, con la ayuda del Servicio de Estadística del Hospital Calderón Guardia. Se tomaron en cuenta las variables citadas anteriormente en cada una de ellas, y se clasificaron las pacientes que cumplían con los criterios para el estudio. Con esto además se identificaron los expedientes de los recién nacidos de estas pacientes, y con esto determinar si se presentaron o no complicaciones neonatales y cuáles fueron. (Ver hoja de recolección de datos).

6.1 Tipo de análisis estadístico

Se utilizó el programa EpiInfo versión 3.5.3 para el procesamiento de los datos. Las variables cualitativas se analizaron mediante frecuencias y proporciones. Los resultados derivados de las variables cuantitativas se expresaron mediante medidas de tendencia central y de dispersión. La relación entre variables cualitativas se realizó mediante la prueba estadística de “Chi cuadrada (X^2)”. La diferencia de promedios entre dos grupos se comparó mediante la prueba de “t Student”. Se utilizaron las pruebas exactas de Fisher y la prueba de “U” de Mann-Whitney cuando fue requerido.

6.2 Muestra

Se seleccionaron un número de 476 expedientes desde el año 2007 al año 2012, el cual consta de un periodo de 6 años; los cuales tenían el diagnóstico de ruptura prematura de membranas alejada del término. Con la muestra de los 476 expedientes, el Servicio de Archivo nos informó que 256 expedientes no fueron encontrados, éstos conformados por 120 expedientes maternos y 136 expedientes

de los recién nacidos. 36 expedientes de los recién nacidos no contaban con la información completa ya que los mismos fueron trasladados del centro médico. De los 220 restantes, aplicando los criterios de exclusión, encontramos que 12 presentaban antecedente de cerclaje, 40 indicación de interrupción por enfermedad materna, 15 con malformaciones fetales, 6 con edad gestacional menor de 24 semanas y 46 que presentaban una edad gestacional mayor de 34 semanas. Con esto, se logró una muestra total de 101 expedientes tanto de la madre como del recién nacido.

7. Resultados

El número de casos analizados fue de 101. El promedio de edad fue de 25,9 años (DS \pm 5,9). La edad gestacional al momento del diagnóstico fue 31,3 semanas (DS \pm 2,0). El 30,7% (n=31; IC 95% 21,9-40,6) corresponde a pacientes primigestas.

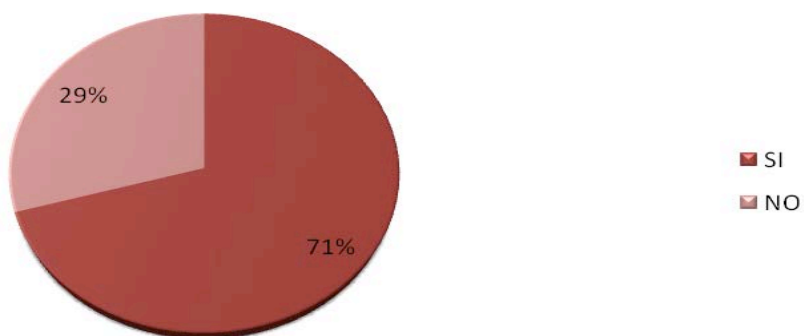
La Edad gestacional al momento del parto fue de 32,1 semanas (DS \pm 1,7) para un periodo de latencia de 5,1 días (DS \pm 6,4). El promedio de días de hospitalización del recién nacido fue de 10,1 (DS \pm 7,9). El 24,7% (n=25; IC 95% 16,7-34,3) cumplieron con al menos 7 días de antibiótico y el 70,3% (n=71; IC 95% 65,6-83,3) con el esquema de esteroides (Figura 1 y 2).



Fuente: pacientes del Hospital Calderón Guardia. 2007-2012, con diagnóstico de RPMP.

*RPMP: ruptura prematura de membranas pretérmino.

FIGURA 2. Pacientes con RPMP con esquema de corticoesteroides completo, Hospital Calderón Guardia, 2007-2012

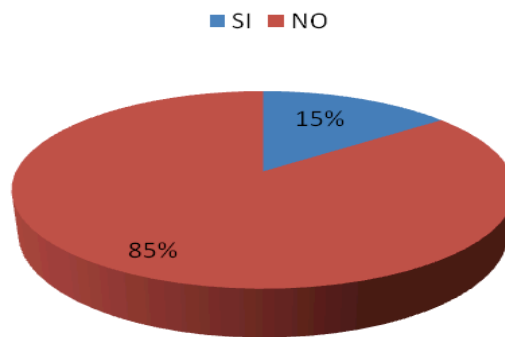


Fuente: Expedientes clínicos Hospital Calderón Guardia.

*RPMP: ruptura prematura de membranas pretérmino.

Con relación a las complicaciones maternas, el 14,8% (n=15; IC 95% 8,6-23,3) presentó corioamnionitis como indicación para la inducción de la labor de parto (Figura 3).

FIGURA 3. Pacientes con RPMP con corioamnionitis, Hospital Calderón Guardia, 2007-2012



Fuente: Expedientes clínicos Hospital Calderón Guardia

*RPMP: ruptura prematura de membranas pretérmino

Con relación a las complicaciones neonatales, la más frecuente fue Distrés Respiratorio en un 73,3% (n=74; IC 95% 63,5-81,6). Las demás complicaciones neonatales se muestran en el cuadro 1.

Cuadro 1.
Complicaciones neonatales más frecuentes de RPMP, HCG. 2007-2012

| Complicación | n | % | IC 95% |
|-----------------------------|----|------|-----------|
| Distrés Respiratorio | 74 | 73,3 | 63,5-81,6 |
| Sepsis Neonatal | 15 | 14,8 | 8,6-23,3 |
| Hemorragia Intraventricular | 5 | 4,9 | 1,6-11,1 |
| Enterocolitis necrotizante | 1 | 0,9 | 0,03-5,3 |
| PCI | 0 | | |

8. Discusión

Al realizar este trabajo y obtener los resultados antes mencionados, nos damos cuenta que la ruptura prematura de membranas alejada del término entre las 24 y 34 semanas de embarazo, continúa siendo un problema importante, no sólo a nivel internacional sino a nivel local. Siendo el Hospital Calderón Guardia el centro de medicina materno fetal, y al ser un centro de referencia de otras partes del país, en el periodo analizado vimos la gran cantidad de casos por año con ésta patología y como presenta un gran impacto tanto en la madre como en el recién nacido.

El uso de corticoesteroides y antibióticos son partes fundamentales en el manejo de ruptura prematura de membranas de pretermino, ya que entre los pacientes tratados y que hayan o no completado, se pudo observar algunas diferencias importantes.

En cuanto a los resultados obtenidos, podemos ver cómo pese a que sólo un 24,7% completó el esquema de antibióticos, el periodo de latencia fue superior a los 5 días, con lo que se logró obtener una prolongación importante del periodo de latencia, que aunque es menor que la semana de latencia según el estudio de Kenyon et al (RR, 0.79; IC 95%, 0.71-0.89)¹², es de gran importancia para facilitar el obtener el mayor beneficio del uso de corticoesteroides.

La tasa de casos de corioamnionitis, que fue del 14% en las pacientes, es muy similar a las tasas publicadas por Mercer (13-60%)³ y de Blumenfeld (8.8%)⁵. Es importante destacar, que de estas pacientes que presentaron corioamnionitis, solo un caso completo el esquema de antibióticos, y el resto que de casos que corresponde al 93% no lo completaron.

Por otro lado, el 70,3% completó de esquema de corticoesteroides, con el objetivo de disminuir varias de las complicaciones neonatales. El distrés respiratorio se presentó en un 73,3% de todos los neonatos, por lo que fue la complicación más frecuente en los recién nacidos. Esta cifra es mayor que las reportadas por Vidaeff et al (58%)¹³, pero una de las dificultades de esta

complicación, fue no conocer el tiempo exacto que se le suministro oxígeno suplementario a los neonatos, si fue o no mayor a 24 horas. Es importante resaltar, que si comparamos las pacientes con esquema completo, presentaron distrés respiratorio en un 69%, vs las que tuvieron esquema incompleto en las cuales fue de un 90%.

Se presentaron 5 casos de hemorragia intraventricular, que representa el 4,9%, y se documentó un 0,9% de enterocolitis necrotizante. Si lo comparamos con el estudio de Pasquier et al, en donde se presentó en un 5.3-12% y un 1.2% respectivamente, son hallazgos muy similares.¹⁰ Estos datos pueden tenerse incompletos, tomando en cuenta que los pacientes con éstos diagnósticos generalmente son trasladados a otro centro médico.

Es importante mencionar que se determinó un 14,8% de diagnóstico de sepsis neonatal, más del doble que el estudio de Blumenfeld, et al, que era de un 6%.¹³

Un aspecto importante es que aunque en muchos casos se diagnosticó por parte del pediatra como sepsis neonatal potencial, no logró documentarse con resultados de laboratorio, por lo que se atribuye al gran porcentaje de pacientes con sepsis neonatal. Esto podríamos atribuirlo al uso temprano de antibióticos como profilaxis, en los neonatos, ante la sospecha de sepsis, previo a la toma de muestras como hemocultivos.

En los controles posteriores anotados del recién nacido el número de secuelas por el distrés respiratorio fueron mínimas.

No se documentó tampoco parálisis cerebral infantil.

Un aspecto importante, es que el promedio de hospitalización del recién nacido fue de 10 días, donde en la mayoría de los casos, fue para ganancia de peso y no para manejo de complicaciones. Este número aunque menor, fue muy similar al estudio de Guangyong Ye, et al, que fue de 11 días en promedio.

Las limitaciones en el presente estudio fueron varias, en donde la falta de datos por perdida de expedientes, o problema con el seguimiento de los neonatos

compromete los datos. Pero pese a esto la mayoría de los resultados, son similares a la literatura internacional.

9. Conclusiones

El manejo de la ruptura prematura de membranas alejada de término, constituye un problema no solo de aspecto obstétrico si no también que su impacto en la morbi-mortalidad neonatal es de gran importancia. El uso en conjunto de antibióticos y corticoesteroides son dos de las principales herramientas en el manejo expectante de estas pacientes, y de aquí que se busca mejorar los resultados neonatales así como disminuir el número de complicaciones maternas.

Este tipo de intervenciones, las cuales son apoyados por múltiples autoridades a nivel mundial, deben de estar presentes en la atención de las pacientes, y sobretodo que su aplicación temprana es vital.

Las complicaciones nivel neonatal, en donde el distrés respiratorio fue la más frecuente, pone en evidencia la importancia del uso de los requerimientos de una unidad de cuidados intensivos neonatales en estos casos particulares, y de cómo sus periodos prolongados de internamiento son de gran importancia para los centros de asistencia.

Es importante en cuanto a la presencia de las complicaciones maternas, en donde las de tipo infecciosa en este caso la corioamnionitis, fue la complicación más frecuente en las pacientes, juega un papel determinante en la duración del periodo de latencia de las pacientes con ruptura prematura de membranas alejada de término, que se someten a un manejo conservador.

BIBLIOGRAFIA

1. Melamed N, Ben-Haroush A, Pardo J, et al. Expectant management of preterm premature rupture of membranes: is it all about gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:48.e1-8.
2. Katherine Singh, and Brian Mercer. Antibiotics after preterm premature rupture of the membranes. *Clin Obstet Gynecol* 2011; 54: 344-350
3. Brian Mercer. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstetrics and Gynecology*, 2003; 101: 178-193
4. H.M. Tanir et al. preterm premature rupture of membranes and neonatal outcome prior to 34 weeks of gestation. *Int J Gynecol Obstet* 2003; 82: 167-172
5. Yair J. Blumenfeld, et al. The Effect of Preterm Premature Rupture of Membranes on Neonatal Mortality Rates. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 1381-1386.
6. Jane E. Harding MB, ChB, DPhil et al. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2001; 184.
7. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3: CD00445
8. Gerald Merenstein and Leonard Weisman. Premature Rupture of the membranes: Neonatal Consequences. *Seminars in Perinatology* 1996; 5: 375-380.
9. Merja Kurkinen-RAty, et al. Perinatal and Neonatal Outcome and Late Pulmonary Sequelae in Infants Born After Preterm Premature Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 408-415.
10. Jean-Charles Pasqueir, et al. Neonatal outcomes after elective delivery management of preterm premature rupture of the membranes before 34 weeks gestation (DOMINOS study). *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2009; 143: 18-23.

11. Guangyong Ye, et al. premature infants born after premature rupture of membranes with 24-34 weeks of gestation: a study of factor influencing length of neonatal intensive care unit stay. *The journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2011. 24; 960-965.
12. K. Singh, B. Mercer, Antibiotics After Preterm Premature Rupture of the Membranes *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2011 Volume 54, Number 2, 344–350
13. Vidaeff et al. Antenatal Corticosteroids After Preterm Premature Rupture of Membranes. *CLINICAL OBSTETRICS AND GYNECOLOGY* Volume 54, Number 2, 337–343. 2011
14. Robert L. Goldenberg. Maternal infection and adverse fetal and neonatal outcome. *Clin perinatol* 2005. 523-559
15. Creasy RK, Reznik R, Iams JD, eds. *Maternal-fetal medicine: principles and practice*. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2009
16. Brian Mercer. *ACOG Bulletin*. Premature rupture of membranes. 2007; 80:1007-1020.
17. Alex C. Vidaeff, and Susan Ramin. Antenatal corticosteroids preterm premature rupture of membranes. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2011; 54: 337-343.
18. Ronal Wapner, and Alan Jobe. Controversy: Antenatal steroids. *Clin Perinatol* 2011; 38:529-545.
19. Jobe, AH. Lung Development and maturation. In: *Neonatal-Perinatal Medicine*, 2, 9th, Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (Eds), Elsevier Mosby, St Louis 2011. p.1075
20. Gabbe: *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*, 6th ed. - Philadelphia: W.B. Saunders, 2012.
21. Volpe, JJ. Intracranial hemorrhage: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant. In: *Neurology of the Newborn*, 5th Ed, Saunders (Ed), Philadelphia 2008

22. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the Newborn. In: Krugman's Infectious Diseases of Children, 11th ed, Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (Eds), Mosby, Philadelphia 2004. p.545
23. Kliegman: Nelson Textbook of Pediatrics, 19th ed. - 2011