[ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS ENTRE LAS SEMANAS 15 Y 28: RESULTADOS PERINATALES.](http://guntinas.blogspot.com/2008/06/rotura-prematura-de-membranas-entre-las.html)

PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES (PROM) BETWEEN 15 AND 28 WEEKS OF GESTATIONAL AGE: PERINATAL OTCOMES.

***Alicia Guntiñas, F. Magdaleno Dans, A. Reque, A. González***

Publicado en: Actualidad Obstétrica 2000, 12 (4); Julio- Agosto: 213-20.

-Título abreviado: RPM entre las sem. 15 y 28: Resultados perinatales.
-Palabras clave: RPMP, morbi-mortalidad, tocolisis, glucocorticoides, antibioterapia, amniocentesis.
-Keywords: PROMP, morbidity, mortality, tocolysis, glucocorticoids, antibiotherapy.

-Servicio de Obstetricia y ginecología . Hospital Universitario “La Paz”. U.A.M.

**Resumen**En el presente estudio se describen, retrospectivamente, los resultados perinatales en casos de rotura prematura de membranas (RPM) producida entre las semanas 15 y 28 de gestación, durante el año 1999, en el Hospital Maternal La Paz (Madrid).
En 1999 se atendieron 7799 partos en nuestro hospital de los cuales 710 (9,10%) fueron pretérmino. Se buscaron aquellos casos en que se produjo RPM a una edad gestacional inferior a 29 semanas, distinguiendo dos grupos: 1) con RPM entre 15 y 25 sem. 2) con RPM entre 25 y 28 sem. y se compararon los resultados neonatales.

En el primer grupo existían diferencias si la pérdida de líquido se producía tras amniocentesis; puesto que en el 75 % de estas pacientes se sellaba el defecto, llegando la gestación a término. Sin embargo, si la rotura era espontánea la mortalidad ascendía al 61,5%.
En el segundo grupo no hubo casos de muerte neonatal. La morbilidad al alta hospitalaria fue baja, con desarrollo neurológico adecuado a su edad gestacional en todos los casos. Durante el ingreso, el 56% de los neonatos padecieron enfermedad de la membrana hialina (EMH), con evolución favorable y solo el 22% desarrolló enfermedad pulmonar crónica del prematuro (EPCp). Podemos concluir que, a partir de la semana 23-24, con tratamiento adecuado, los resultados perinatales son favorables.

**SUMMARY**

The present study describe, retrospectively, PROM´s perinatal outcomes when it´s happened between 15 and 28 weeks of gestational age, during 1999, at the hospital “La Paz”.
In 1999, 7799 births were attended at “La Paz”, 710 of them were preterm. We looked for those cases which PROM happened before 29 weeks of gestation. There were two groups: 1) PROM between 15-25 weeks. 2). PROM between 25-28 weeks. And then the neonatal outcomes were compared.

In the first group was differences if the fluid lost started after amniocentesis or not, because of the rupture was closed in the 75% of these patients and the gestation finished at term. Although, the mortality was 61,5% if the rupture was spontaneous.

In the second group there was not any cases with neonatal mortality. All neonatus were harmonious neurologic development to their gestational age. The 56% of the neonatus suffered hyaline membrane disease, with favourable evolution and only the 22% of them developed preterm cronic pulmonary disease. We conclude that the perinatal outcomes, with appropiate treatment from 23-24 weeks, were favourables.

**Introducción**La rotura prematura de membranas pretérmino (RPMP) es aquella que se produce antes del inicio del trabajo de parto a una edad gestacional menor o igual a 36 + 6 semanas.
La incidencia de RPM es de un 4 a 7% de todos los partos. La RPMP complica el 1% de todos los embarazos y se asocia al 30% de los nacimientos pretérmino (1,2).

El 80-90% de las pacientes a término con RPM comienzan a tener contracciones en las primeras 24 horas. El periodo de latencia es mayor en las gestaciones pretérmino, con una relación inversa entre edad gestacional y duración de la latencia. Éste disminuye al aumentar el número de exploraciones digitales (1,2).

Los factores etiológicos son muchas veces desconocidos. A nivel fisiopatológico, Fortunato y cols. (3,4) han encontrado niveles de lisinas del estroma de tipo 1 aumentadas en RPMP, con respecto a los niveles en RPM de gestaciones a término. También estos autores, han descrito como causa de la RPM un exceso de actividad de las metaloproteasas de la matriz extracelular (MMP) y una disminución de los niveles de sus inhibidores (TIMPs). Recientemente, Tashima y cols. (5) han descubierto dos genes potencialmente involucrados: un gen regulador de la expresión de una proteína G y el gen de expresión de IL-8.

Los principales riesgos asociados a RPMP son los derivados de la prematuridad y dependen de la edad gestacional al nacimiento. La complicación más frecuente es el síndrome de distrés respiratorio (SDR) que sucede en el 10-40% de los casos (1). La sepsis neonatal ocurre en un 10%. La causa más frecuente de muerte asociada con RPM prolongada es la hipoplasia pulmonar (6), que aparece en el 10-16% de estos casos.

**Material y métodos**

Sobre un total de 7799 partos ocurridos en el Hospital Maternal La Paz de Madrid, durante el año 1999, de los cuales 710 fueron pretérmino (9,10%), se han revisado los casos de RPMP entre las semanas 15 y 28 + 6 de gestación. Estos datos se han obtenido retrospectivamente, revisando las historias de pacientes ingresadas en la planta de embarazo patológico con RPM o sospecha de RPM. Posteriormente se han seleccionado aquellas en las que la RPM se confirmó clínicamente y/o ecográficamente.

Al ingreso, a todas las pacientes se les realiza una exploración digital y con espéculo, en la que se puede objetivar la rotura al ver fluir líquido amniótico (LA) a través del orificio cervical, espontáneamente o tras maniobras de Valsalva.

Si la RPM se confirma clínicamente, se ingresa a la paciente con tratamiento antibiótico: Ampicilina y Gentamicina i.v. durante 1 semana en gestaciones de menos de 32 semanas, y sólo ampicilina i.v. si es de 32 o más semanas, repitiendo semanalmente un ciclo de ampicilina durante 2 días. Cuando la edad gestacional está entre 24 y 33 semanas se administran ciclos semanales de 12 mg de betametasona IM cada 12 horas ( 2 dosis). Se realiza tratamiento tocolítico si se registran contracciones. Durante el ingreso, hasta el parto, se mantiene a la paciente en reposo absoluto, con analíticas, RCTE y ecografías seriadas. Se finaliza la gestación si existen signos de corioamnionitis o sufrimiento fetal; y en su defecto, al alcanzar una edad gestacional entre 32 y 34 semanas.

Si, al ingreso, no se confirma la rotura clínicamente, se mantiene a la paciente en observación y se realiza un estudio ecográfico, considerándose el diagnóstico confirmado si se objetiva pérdida de líquido amniótico (LA) o se ve LA disminuido en la ecografía (según el método de los cuatro cuadrantes), cuando en las previas el LA era normal y no existe causa que lo justifique. No se han utilizado otros métodos diagnósticos, tales como la determinación del pH vaginal, el test de la nitrazina, la visualización al microscopio de arborización en forma de hojas de helecho, inyección de índigo carmín en la cavidad amniótica (7); puesto que no aportan mayor fiabilidad al diagnóstico que la combinación de exploración + ecografía.

Tras la selección inicial de casos, éstos se han distribuido en dos grupos de estudio:

1. RPMP entre 15 y 25 semanas.

2. RPMP entre 25 y 28 semanas.

Las variables estudiadas fueron: los antecedentes personales y gineco-obstétricos de las pacientes, la FUR, las semanas de gestación en el momento de la rotura, el manejo diagnóstico y terapéutico durante el ingreso, el tiempo de ingreso, la existencia o no de dinámica uterina, el momento y forma del nacimiento y, finalmente, la motalidad y morbilidad inmediata perinatal.

**Resultados**Nuestro grupo de estudio está constituido por un total de 29 RPM entre 15 y 28 semanas.
En el primer grupo, entre 15 y 25 sem., había 21 casos (72,4%). En 13 de ellos la rotura fue espontánea, siendo dos casos embarazos gemelares (15 fetos). En las 8 pacientes restantes (38%, 27,6% del total), la rotura se produjo tras amniocentesis.

En el segundo grupo, entre 25 y 28 sem., la RPM fue espontánea en todos los casos, un total de 8 gestantes (27,6%). (Fig. 1).

Dentro del primer grupo, cuando la RPM es espontánea, ésta se produce fundamentalmente entre las semanas 21 y 24, encontrando tan solo dos casos con rotura en la semana 16 y 17; en ambos la gestación finalizó, tras un mes de ingreso, con feto muerto, uno de ellos con diagnóstico anatomopatológico de corioamnionitis. En concreto, en este último caso, en la citología materna se observó la presencia de Gardnerella, y un aumento progresivo de la leucocitosis y PCR, con Dímero-D elevado y dinámica uterina intensa que desencadenó el parto (Fig. 2.2.).

En la semana 21 hubo un caso de embarazo gemelar, con LA disminuido en ambos gemelos. Tras 18 días de ingresó comenzó a aumentar la leucocitosis y apareció dinámica uterina, por lo que se decidió evolución espontánea ante la sospecha de corioamnionitis, naciendo ambos gemelos vivos, muriendo a la hora y las 16 horas por inmadurez pulmonar.
La mortalidad perinatal global del grupo entre 15 y 25 sem. (n=21) fue un 47,6% (Fig. 2). Pero, cuando la rotura es espontánea es del 61, 5 % (Fig. 3.1.), aunque entre las sem. 23 y 24 fue solo del 30%. En general, las causas de muerte fueron: corioamnionitis, inmadurez pulmonar, fracaso multiorgánico, shock hipovolémico e hipoplasia pulmonar secundaria a oligoamnios.
La supervivencia en el grupo con RPM postamniocentesis (todos con edad gestacional entre 14+4 y 15+3 sem) fue elevada, puesto que el 62,5% (5 de los 8 casos) fue dado de alta con LA normal, con parto a término (Fig. 3). Los tres casos restantes (37,5%) terminaron con muerte y expulsión fetal a los 3 y 9 días en dos de los casos, uno de ellos con analítica normal y el otro con leucocitosis y neutrofilia importante; el caso restante finalizó a los 21 días con analítica alterada.
En el grupo de RPM entre las 25 y 28 sem la supervivencia fue del 100%.
En cuanto a los antecedentes de las pacientes, en el primer grupo (con RPM espontánea entre 15-25 sem) siete (41,17%) habían tenido amenaza de aborto en el primer trimestre, dos de ellas (11,76%) tenían miomas, en otras dos (11,17%) el embarazo se había conseguido con FIV, uno (5,88%) fue por inseminación endouterina y otra (5,88%) tenía antecedentes de endometriosis. En el grupo con RPM postamniocentesis el único dato destacable fue la edad materna > de 35 años, motivo por el cual se había realizado la prueba en todos los casos. Por último, en el grupo con RPM entre la sem 25 y 28 los únicos antecedentes de interés fueron cólicos nefríticos de repetición en una de las mujeres y el antecedente de parto prematuro a las 36 sem en otra de ellas.
Al revisar las analíticas de las pacientes, en el grupo de RPM espontánea de 15-25 sem., el 54% tuvieron leucocitosis con neutrofilia. La PCR solo se midió en 8 (61,53%) de ellas y en 3 (23%) estaba aumentada al igual que los leucocitos. El dímero-D estaba elevado en sólo 2 (15,38%) mujeres, en las que también había una elevación de los leucocitos y la PCR. En el grupo postamniocentesis, el 75% de las mujeres tenía una analítica normal, sólo dos mujeres (25%) tuvieron leucocitosis con neutrofilia y en ambas la gestación finalizó con la expulsión y muerte del feto.

La dinámica uterina no estuvo presente en ninguno de los casos postamniocentesis. En las RPM entre la sem 15 y 25 tuvieron dinámica el 67%, proporción similar a la encontrada en las RPM entre 25 y 28 semanas.

El tiempo transcurrido desde la rotura de membranas hasta el parto, es de 1 a 2 semanas, siendo de un mes y medio en el caso más prolongado (Figs. 5 y 6). Esto es debido a que en muchos casos la instauración de una corioamnionitis provoca dinámica uterina imparable y en otros la sospecha de este cuadro obliga a la inducción o realización de una cesárea, por el bienestar materno y fetal, como ocurrió en tres casos del primer grupo tras un mes de ingreso.
En el primer grupo hubo un caso de cierre del defecto de la bolsa y alta posterior con LA normal. También hubo un caso similar en el segundo grupo.

El 42%(5 casos de 13) de las gestaciones del primer grupo finalizaron mediante cesárea. En tres ocasiones la indicación de la cesárea fue por sospecha de corioamnionitis. En otro caso se realizó cesárea por gemelaridad, con el segundo gemelo en presentación podálica, tratándose de una gestación de 25 semanas, ya que no se consiguió frenar la dinámica uterina. La otra indicación de cesárea fue por RCTE patológico en una gestación obtenida por FIV, y se le practicó histerectomía obstétrica por acretismo placentario.

El 43%(3 casos de 8) de las gestaciones del segundo grupo (con RPM entre sem 25 y 28) terminaron en cesárea. Las indicaciones fueron: un caso por prolapso de cordón a las 27 semanas; otra fue por RCTE patológico y presentación podálica en una gestación de 27+6 sem. que había roto la bolsa 15 días antes; y la última fue electiva en una gestante con RPM a las 26+2 sem, que tras 2 meses con tratamiento hospitalario alcanzó una edad gestacional de 33 semanas y se decidió finalizar gestación.

Al estudiar la morbilidad de los neonatos que sobrevivieron no se han encontrado diferencias importantes entre los tres grupos; mas que las derivadas de la edad gestacional en el momento del nacimiento (Figs. 7 y 8).

La edad gestacional del recién nacido en el primer grupo osciló entre las 24+2 semanas y las 30 sem. Todos ellos estuvieron entre uno y tres meses ingresados en el servicio de neonatología. Durante el ingreso, casi todos presentaron un cuadro de EMH con buena evolución, salvo un caso que presentó displasia broncopulmonar estable al alta. En cuanto a la clínica neurológica, sólo uno de los neonatos presentó una hemorragia intraventricular con infarto periventricular que se estabilizó, con evolución favorable. Hubo dos casos de retinopatía del prematuro, secundaria a la administración de altas concentraciones de oxígeno, también estables al alta. Sólo hubo un caso de sepsis neonatal precoz, por S. Agalactiae, en un neonato cuya madre era portadora. Se trataba de una paciente con antecedentes de una cesárea anterior por primípara más presentación podálica, en la que la gestación actual se había conseguido con inseminación endouterina, con amenaza de aborto en el primer trimestre; la rotura de las membranas se produjo a las 23-24 sem. Al ingreso se le pautó tratamiento antibiótico con amoxicila-clavulánico, betametasona y ritodrine; durante el ingreso evolucionó con leucocitosis progresiva y neutrofilia, ascenso de PCR y del Dímero-D y fiebre, por lo que a los 15 días de ingreso se decide realizar cesárea por sospecha de corioamnioinitis; produciéndose en el RN una sepsis neonatal precoz por S. Agalactiae (aislado también en el cultivo vaginal de la madre) con buena evolución posterior sin secuelas al alta.

Los resultados perinatales de los neonatos del grupo con RPM entre la semana 25 y 28 son muy similares, debido probablemente a que en el momento del nacimiento presentaban una edad gestacional entre las 26 y 31 sem (solo uno de ellos tenía 33 sem), similar a la que tenían los neonatos del primer grupo. Más de la mitad presentaron un cuadro de EMH con buena evolución. Dos desarrollaron un cuadro de neumopatía crónica del prematuro. Ninguno presentó clínica neurológica. Hubo dos casos de sepsis neonatal; uno de ellos por Candida y el otro fue un cuadro de sepsis clínica sin confirmación bacteriológica.

**Discusión**
Aunque existen distintas posibilidades diagnósticas (7), en nuestro hospital el diagnóstico de RPM se fundamenta básicamente en la exploración clínica y la ecografía que, juntas, ofrecen una gran fiabilidad. Técnicas tradicionales, de uso en otros hospitales, como el test de nitrazina, la tinción con índigo carmín o el estudio de líquido amniótico, son excepcionalmente utilizadas en nuestro hospital, puesto que en la práctica clínica habitual no ofrecen más fiabilidad al diagnóstico.
A todas las pacientes se las somete a una exploración vaginal al ingreso, exista o no dinámica uterina, evitándose en lo posible nuevas exploraciones, salvo que exista sospecha de trabajo de parto instaurado. De hecho, Lewis y cols. (2) informaron de un descenso significativo en el periodo de latencia en pacientes con RPM en las que se ha realizado un examen digital (2,1 +- 4 días frente a 11,3 +-13,4 días). Además, Seward y cols. (8) han demostrado una asociación significativa del número de tactos vaginales con el desarrollo de corioamnionitis clínica. A todas las pacientes se les realiza analíticas seriadas para detectar una posible infección lo antes posible. Aunque Ohlson y Wang (2) llegaron a la conclusión de que no existe un test ideal para predecir la infección, tras analizar los resultados de 8 test diferentes; la presencia de fiebre y leucocitosis materna progresiva con o sin dinámica uterina o RCTE patológico es para nosotros criterio suficiente para terminar el embarazo.

En algunos estudios se ha confirmado la elevada frecuencia del sellado de las membranas en la rotura postamniocentesis, y en ocasiones en la rotura espontánea (9). En nuestro hospital esto se corrobora, pues el 75% de las pacientes con RPMp postamniocentesis se fueron de alta con LA normal y tuvieron partos a término. Esto también puede ocurrir, aunque con menos frecuencia, cuando la RPM es espontánea. Así, Ernest (9) ha publicado que en el 9,5% se cierra el defecto y las gestaciones llegan a término. En nuestra serie el porcentaje es el mismo en las RPMP espontáneas.

Varios estudios han demostrado mayores tasas de RPMP en mujeres con colonización del aparato genital por SGB, Ureaplasma urealyticum, Gardnerella vaginalis, Bacteroides, Chlamydia y Tricomonas vaginalis. Los propósitos inmediatos del tratamiento antimicrobiano son, eliminar la infección intrauterina subclínica existente y prevenir la ascendente después de la rotura de las membranas. En un metaanálisis, Egarter y cols. (10), así como Locksmith (11) mostraron que la terapia antibiótica reduce significativamente el riesgo de sepsis neonatal en un 68% de los casos, y la hemorragia intraventricular en un 50%. Sin embargo, no tiene efecto significativo sobre la mortalidad neonatal, el SDR o la enterocolitis necrotizante. En un estudio prospectivo sobre el uso de antibioterapia durante una semana, Mercer y cols.(12),revelaron un descenso significativo de las tasa de parto a las 48 horas y 1, 2 y 3 semanas después. También ellos demostrasron un descenso notable en las infecciones perinatales, amnionitis, sepsis neonatal y neumonía; además de una disminución en el riesgo de hemorragia intraventricular. Resultados similares obtuvieron Granados y cols. (13). Sin embargo, Matsuda y cols. (14) realizaron un estudio prospectivo para valorar la eficacia de la terapia tocolítica y antibiótica en la prolongación del embarazo y los resultados neonatales en la RPMP sin clínica de parto, llegando a la conclusión de que estos tratamientos no son efectivos en RPMP , sin encontrar diferencias significativas en la supervivencia, e incluso, apreciando que la morbilidad infecciosa fue mayor en el grupo con tratamiento. En nuestro hospital se aplicó terapia antibiótica a 18 de las 29 pacientes (62%), y en los recién nacidos vivos la sepsis neonatal se produjo en tres casos, uno por Gardnerella (madre sin tratamiento antibiótico), otro por Candida (madre tratada con amoxicilina-clavulánico) y otro por S. Agalactiae a pesar del tratamiento con amoxixilina-clavulánico, hecho excepcional, pues numerosos estudios han demostrado el efecto beneficioso de los antibióticos sobre la sepsis neonatal precoz por S. Agalactiae(15, 16, 17, 18); aunque en los últimos años han aparecido estudios sobre la aparición de cepas resistentes a penicilinas, como el realizado por Towers y cols. (19); otros autores señalan el incremento de sepsis por gram negativos en pacientes con profilaxis antibiótica intraparto (20).

Con respecto a la morbilidad neonatal inmediat, cabe resaltar que el riesgo de hipoplasia pulmonar entre las 16 y 26 semanas varía entre el 1 y 27% (1). La hipoplasia pulmonar raramente complica una gestación de más de 26 semanas, probablemente porque el crecimiento alveolar es adecuado para soportar el desarrollo postnatal (21, 22). En nuestra serie sólo hubo un caso (3,44%) de muerte neonatal por hipoplasia pulmonar. La causa más frecuente de morbilidad neonatal fue el síndrome de distrés respiratorio, como en otros estudios (1). Granados y cols. (13) lo encuentra en un 57% en gestaciones entre 23 y 27 semanas, al igual que nosotros, con un 56% por debajo de la semana 28 en el momento de la RPM.
Varios estudios han descrito resultados de supervivencia neonatales en casos de RPMP. No obstante, la mayoría de ellos carecen de seguimiento a largo plazo de estos niños. En nuestra serie ningún recién nacido presentó secuelas neurológicas inmediatas al alta hospitalaria, y observamos casos de supervivencia sensiblemente superiores a los encontrados en la literatura consultada (Tabla1).

Cuando la RPM es espontánea antes de la semana 20, no existe supervivencia en nuestra serie; en todos los casos que sobreviven la RPM es postamniocentesis (50% del total). Entre la semana 20 y 24 en la serie de Ernest (9) y en la de Mercer (12) sobreviven el 30% u en la nuestra el 50% (n=29). Por encima de la semana 24 otros autores (9, 12, 13) señalan una supervivencia entre el 60 y 70 %, siendo la nuestra sensiblemente superior, por encima del 80% del total (n=29).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Ernest (9) | Granados (13) | Mercer (12) | La Paz |
| Menos de 20 sem | 16% | --- | --- | 50 % \* |
| 20-24 sem | 30% | ---  | 30% | 50% |
| 24 sem | 57% | 68,75% | 57% | 81,25% |

**Referencias**
1. American College of Obstetricians and Gynecologists.: AGOC practice bulletin. Premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologist. Number 1, June 1998. Int J Gynecol Obstet, 63: 75;1998.
2. Belady PH, Farkouh LJ, Gibbs RS.: Intraamniotic infection and premature rupture of the membranes. Clinics in Perinatology, 24: 43; 1997.
3. Fortunato SJ, Menon R, Lombardi SJ.: MMP/TIMP imbalance in amniotic fluid during PROM: an indirect support for endogenous pathway to membrane rupture. J Perinat Med, 27: 362; 1999.
4. Fortunato SJ, Menon R, Lombardi SJ.: Stromelysins in placental membranes and amniotic fluid with premature rupture of membranes. Obstet Gynecol, 94: 435; 1999.
5. Tashima LS, Millar LK, Bryant-Greenwood GD.: Genes upregulated in human fetal membranes by infection or labor. Obstet Gynecol, 94: 441; 1999.
6. Botet F, Cararach V, Sentis J.: Premature rupture of membranes in early pregnancy. Neonatal prognosis. J Perinat Med, 22: 45; 1994.
7. Canto MJ, Vanrell JA.: Rotura prematura de las membranas. Conducta obstétrica. En: Manual del Residente de Obstetricia y Ginecología. Eds.: Cabero L, Ezcurdia M, Monleón J, Zamarriego J, Cabrillo E, Dexeus S, Herruzo A, Rodríguez FJ. Smithkline Beecham. Madrid pg 913; 1997.
8. Sewards P.G. Hannah M.E. International Multicentre Term Prelabor Rupture of Membranes Study: Evaluation of predictors of clinical corioamnionitis and postpartum fever in patients with prelabor rupture of membranes at term. Am J Obstet Gynecol. 1996; 177(5): 1024-1029.
9. Ernest JM.: Neonatal consequences of preterm PROM. Clin-Obstet-Gynecol, 41: 827; 1998.
10. Egarter C, Leitich H, Karas H.: Antibiotic treatment in preterm premature of membranes and neonatal morbidity: A metaanalysis. Am J Obstet Gynecol, 174: 589; 1996.
11. Locksmith GJ.: Antibiotic therapy in preterm premature rupture of membranes. Clin-Obstet-Gynecol, 41: 864; 1998.
12. Mercer BM.: Management of preterm premature rupture of the membranes. Clin-Obstet-Gynecol, 41: 870; 1998.
13. Granados MA, French L.: Antibiotic treatment in preterm PROM. J Fam Pract, 46: 14; 1998.
14. Matsuda Y, Ikenove T, Hokanishi H.: Premature rupture of the membranes-aggressive versus conservative approach: effect of tocolytic and antibiotic therapy. Gynecol Obstet Invest, 36: 102; 1993.
15. Horvat B, Graselly M, Lakatos F, Kneffel P.: Intrapartum administration of antibiotics in the prevention of neonatal Streptococcus B infections. Orv-Hetil, 48: 2899; 1998.
16. Poulain P, Betremieux P, Donnio PY, Proudhon JF, Karege G, Giraud JR.: Selective intrapartum anti-bioprophylaxiy of group B streptococci infection of neonates: a prospective study in 2454 subsequent deliveries. Eur-J-Obstet-gynecol-Reprod-Biol,2: 137; 1997.
17. Bosch MJ, Palou CA, Serra AL.:Early onset of neonatal sepsis due to Streptococcus agalactiae: study of ten years (1985-1994) and the utility of intrapartum prophylaxis. An-Esp-Pediatr,3: 272; 1997.
18. Isaacs D, Royle Ja.: Intrapartum antibiotics and early onset neonatal sepsis caused by group B Streptococcus and by other organisms in Australia. Australian Study Group for Neonatal Infections. Pediatr-Infect-Dis-J, 6: 524, 1999.
19. towers CV, Carr MH, Padilla G.: Potential consequences of widespread antepartal use of ampicillin. Am-J-Obstet-Gynecol, 4: 879; 1998.
20. Levine EM, Ghai V, Barton JJ.: Intrapartum antibiotic prophylaxis increases the incidence of gram-negative neonatal sepsis. Infect-Dis-Obstet-Gynecol, 4: 210; 1999.
21. Richards DS.: Complicaciones de RPM prolongada y oligohidramnios. Clínicas obstétricas y ginecológicas, 41: 773; 1998

22. Shumway JB, Al-Malt A, Amon E, Cohlan B, Amini S, Abboud M, Winn Hn.: Impact of oligo-hydramnios on maternal and perinatal outcomes of spontaneous premature rupture of the membranes at 18-28 weeks. J Matern Fetal Med, 8: 20; 1999.