



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

68
201

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

11237

RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS:
UTILIDAD DE ANTIBIOTICOS
PROFILACTICOS EN EL RECIEN NACIDO

T E S I S

Que para obtener el titulo de:
ESPECIALISTA EN
PEDIATRIA MEDICA
P r e s e n t a

Dr. Jesús Abel González Mondragón

Tutor Dr. ERNESTO ESCOBEDO CHAVEZ



Hospital General Dr. Manuel Gea González
Secretaria de Salud

México

DEPOSITO CON
FALSA DE ORIGEN

1990



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

INTRODUCCION	1
MARCO TEORICO	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
JUSTIFICACION	
OBJETIVO	4
HIPOTESIS	
DISEÑO	
UNIVERSO DE ESTUDIO	
CRITERIOS DE INCLUSION	5
CRITERIOS DE EXCLUSION	
CRITERIOS DE ELIMINACION	
VARIABLES	6
PROCEDIMIENTOS	
PARAMETROS DE MEDICION	7
ANALISIS ESTADISTICO	8
RESULTADOS	9
DISCUSION	11
RESUMEN	14
BIBLIOGRAFIA	15

INTRODUCCION

La ruptura prematura de membranas (RPM), fué definida por Stokel en 1905 como aquella que ocurre durante el embarazo antes de que se presente actividad uterina; a partir de entonces se han incluido diversos criterios sobre el tiempo que debe transcurrir entre la salida de líquido amniótico y el inicio de trabajo de parto, a fin de diferenciar la RPM de la ruptura precoz, es así que en la actualidad el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia la considera como aquella que ocurre antes del inicio de las contracciones uterinas regulares que producen dilatación del cérvix; esta definición demarco con claridad tres aspectos fundamentales, el inicio del trabajo de parto, la precisión del diagnóstico en cuanto al tiempo de latencia y el plan de tratamiento (1,2).

La controversia que se presenta en la toma de decisiones de los embarazos que cursan con RPM, se ve agudizado en las gestaciones menores de 36 semanas, ya que si se adopta una conducta intervencionista mediante operación cesárea se incrementa el número de productos prematuros (3-6), a diferencia de cuando se toma una conducta conservadora como el empleo de útero inhibidores, inductores de la madurez fetal y el uso de antibióticos "profilácticos" en la madre, se aumenta el riesgo de infección amniótica (6-8).

La corioamnioitis es una complicación severa del embarazo que puede condicionar daño importante al binomio madre-hijo e incluso puede llevarlos a la muerte. La incidencia de infección materna guarda relación directa con el tiempo de ruptura, ya que a partir de las 24 hrs se incrementa el riesgo y así al llegar a las 72 hrs de latencia se estima que la corioamnioitis es 10 veces más frecuente (9,10).

Con respecto al producto, la septicemia neonatal ocurre en el 5% de los casos cuando existe el antecedente de RPM, incidencia que se ve incrementada en los recién nacidos (RN) de pretérmino, ya que se ha demostrado que la actividad bacteriostática del líquido amniótico aumenta con la edad gestacional y que el sistema inmune es aún incapaz de responder adecuadamente a la infección (11,12).

Si bien es cierto que la septicemia neonatal es el problema más frecuente cuando existe el antecedente de RPM y corioamnioititis, también puede dar lugar a otros problemas asociados como el síndrome de dificultad respiratoria (SDR) y la asfixia perinatal que guarda relación directa con el tiempo de latencia (13,14).

MARCO TEORICO

Los avances de la Medicina Perinatal en la última década han sido notables, sin embargo la RPM continua siendo objeto de controversias, tanto en la integración del diagnóstico, como en la conducta obstétrica a seguir, ya que dependiendo de la escuela que se revise hay diferentes recomendaciones para la interrupción o no del embarazo, la vía de resolución y sobre todo en el tiempo en que debe hacerse (15,16).

El manejo que debe seguirse en el RN con antecedentes de RPM y/o corioamnioititis es controvertido, ya que algunos autores como Monif y col (17), recomiendan el empleo de antibióticos "profilácticos" en este tipo de pacientes tomando en cuenta que en su estudio observaron una incidencia de septicemia mayor en el grupo de prematuros no tratados al compararlos con el grupo control; a diferencia de otros reportes como el de Leberz y col (18), que no encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar grupos de RN de término.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Deben administrarse antibióticos profilácticos a los recién nacidos con antecedentes de RPM y/o corioamnioitis materna?

JUSTIFICACION

En el servicio de Neonatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González de la Secretaría de Salud, se atienden alrededor de 3 000 partos anuales y de ellos el 10% en promedio cursan con RPM y/o corioamnioitis materna - según consta en los reportes del archivo de Obstetricia (19). Estos pacientes tienen alto riesgo de infección y es por ello que se ingresan al área de terapia intermedia, con el consiguiente gasto que deriva de la toma de estudios de laboratorio, empleo de medicamentos y desde luego de vigilancia del personal médico y paramédico, ya que la rutina de la unidad al igual que en la mayoría de los hospitales, es la de ingresar al paciente en el área de infectados, iniciar antibiótico y según resultados de laboratorio continuar o suspender el manejo. Es por ello que surgió la idea de la presente investigación, ya que tenemos la impresión de que la conducta debe ser otra, es decir primero vigilar medicamento y después tomar una biometría hemática completa con bús queda de índices de infección, decidir o no el manejo de antibióticos.

Situación que de lograrse nos llevaría a disminuir el tiempo de estancia hospitalaria, a evitar el uso inadecuado de antibióticos que conlleva menor gasto para el paciente y a evitar superinfecciones o la formación de cepas resistentes para los mismos.

OBJETIVO

Determinar la utilidad del empleo profiláctico de antibióticos en el recién nacido con antecedente de RPM y/o corioamniotitis materna.

HIPOTESIS

Si los antibióticos están indicados en infecciones neonatales, secundarias a RPM y si no todos los casos de RPM se acompañan de infección, entonces no todos los casos de RPM necesitan de antibióticos.

DISÑO

Se trata de un estudio prospectivo, abierto, comparativo, longitudinal y experimental).

UNIVERSO DE ESTUDIO

Se incluirán a todos los RN que ingresen al servicio de Neonatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González de la Secretaría de Salud, con el antecedente de RPM y/o corioamniotitis materna durante el período comprendido del 1º de Enero al 31 de Diciembre de 1989. Se dividirán en 2 grupos, uno con antibiótico y otro sin antibiótico, y se seleccionarán de manera alterna da por orden de ingreso.

CRITERIOS DE INCLUSION

- a) RN de ambos sexos con edades de 0 a 28 días
- b) Edad gestacional de 26 a 42 semanas
- c) Diagnóstico clínico de corioamnioitis materna
- d) Antecedente de RPM de más de 24 hrs de evolución, con comprobación clínica y de laboratorio

CRITERIOS DE EXCLUSION

- a) Antecedente de infección materna previa a la ruptura de membranas
- b) Septicemia comprobada en el RN antes de ingresar al estudio
- c) Antecedente de manejo con antibióticos en la madre durante la semana previa al parto
- d) Malformaciones congénitas del tubo neural y digestivo
- e) RN con cromosopatías

CRITERIOS DE ELIMINACION

- a) Defunción en las primeras 72 hrs de vida
- b) Alta voluntaria
- c) No acudir a la cita de los 7 días posteriores a su egreso

VARIABLES

- Dependientes: Tiempo de la RPM, infecciones cérvico-vaginales asociadas, desnutrición materna, edad gestacional, hábitos higiénicos deficientes.
- Independientes: Edad materna, lugar de procedencia, número de gestación, control prenatal.

PROCEDIMIENTOS

A todos los pacientes que ingresen al estudio se les practicará historia clínica completa, anotando los datos obtenidos en una hoja previamente diseñada para ello, donde se contemplarán: edad materna, antecedentes obstétricos, heredofamiliares, patológicos y desde luego la gestación actual (control prenatal, exposición de teratógenos, amenaza de aborto, amenaza de parto prematuro, fecha y hora de inicio de trabajo de parto, hora de ruptura de membranas, características de líquido amniótico, etc.).

Además los datos correspondientes al producto como son: edad gestacional, peso al nacer, Apgar, Silverman, características de la reanimación y si hubo o no necesidad de maniobras invasivas.

En todos los casos se enviará la placenta al servicio de Patología y a los niños que ingresen al servicio se tomará aspirado de jugo gástrico, mediante sonda orogástrica (para búsqueda de bacterias, técnica de Gram y citología, así como sangre para BHC dentro de las primeras 8 hrs de vida y al cumplir las 24 hrs.

Los RN del grupo A, no recibirán antibiótico, y los del grupo B recibirán como único antibiótico gentamicina a razón de 5 mg x kg x día.

PARAMETROS DE MEDICION

Se establecerá el diagnóstico de RPM cuando se tenga el antecedente por historia clínica de salida de líquido amniótico comprobado mediante examen clínico con espéculo vaginal y cristalografía positiva. De igual forma se considerará corioamnioitis, cuando se encuentre fiebre en la madre, líquido amniótico fétido y cavidad uterina caliente. La determinación de la edad gestacional se hará por medio de la valoración de Ballard (20).

De igual manera se determinará:

- Si existe correlación entre horas de RPM y septicemia.
- \bar{x} y desviación estándar de la edad gestacional del grupo A y B.
- \bar{x} y desviación estándar del peso del grupo A y B.
- Cuantos ingresaron por RPM y cuantos por corioamnioitis del grupo A y B.
- Cuantos desarrollaron septicemia del grupo A y B, y que edades gestacionales tenían.
- Que pruebas de laboratorio de las empleadas fué la más sensible y cual es la más específica.
- En los RN con septicemia, cuantos índices de infección eran positivos en la primera y segunda biometrías.
- Promedio de edad materna en los grupos A y B.

- Número de placentas anormales de cada grupo y cuantas de las alteradas se correlacionan con septicemia.
- Número de jugos gástricos alterados de cada grupo y cuantos de los alterados se correlacionaron con septicemia.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico de los resultados emplearemos la T de Student para los datos de escala de intervalos, y Chi cuadrada para los datos nominales y ordinales.

CONSIDERACIONES ETICAS

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, se indicará de acuerdo a ésta los riesgos y beneficios potenciales para el paciente y se contará con el consentimiento informado del paciente. Es una investigación con riesgo mayor al mínimo, título segundo capítulo I artículo 17, sección II.

RESULTADOS:

Se estudiaron 60 RN, quedando 30 pacientes en el grupo A o control y 30 en el grupo B. La edad gestacional varió de 29 a 42 semanas en el grupo A ($\bar{x} = 37.3 \pm 2.47$) y de 28 a 41 en el grupo B ($\bar{x} = 37.4 \pm 3.58$). Gráfica 1

La distribución por peso de los pacientes al ingresar al estudio en ambos grupos fué de la siguiente manera: En el grupo A, el promedio de peso fué de 2 750 gramos (rango de 1 620 a 3 900 gramos) y en el grupo B, de 2 840 gramos (rango de 1 125 a 4 000 gramos). Gráfica 2

La calificación de Apgar al minuto y 5 minutos en ambos grupos fué - de 6.50 (2 a 8) y 8.25 (4 a 9) respectivamente. Gráfica 3

Del total de pacientes, 22 tuvieron el antecedente de corioamnioitis y 38 de RPM, variando en éstos últimos el tiempo de ruptura de 27.2 a 52.8 horas.

De los 60 pacientes estudiados, 10 presentaron sospecha clínica de - septicemia (rechazo al alimento, distermias, letargo, hiperreflexia, hepatomegalia, distensión abdominal, temblores o convulsiones, ictericia y dificultad respiratoria), quedando 5 en el grupo A y 5 en el grupo B; como puede observarse en el cuadro 1, donde además se muestra la distribución por edad gestacional de los RN en ambos grupos.

Los resultados de laboratorio que fueron tomados a las 8 y 24 hrs de vida respectivamente, se presentan en el cuadro 2, donde puede observarse que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, - como tampoco las hubo al comparar los RN con sospecha de septicemia y aquellos que no la desarrollaron, resultados que se muestran en el cuadro 3.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

El estudio de la placenta y del jugo gástrico, se llevó a cabo en todos los pacientes, resultando alterados en el 31.6% y 25% respectivamente, como puede observarse en el cuadro 4, donde también se muestra que no hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar las anomalías en el jugo gástrico de los pacientes que desarrollaron o no septicemia, a diferencia de la presencia de corioamnionitis en el estudio de placenta que fué más frecuente en los RN que desarrollaron dicha enfermedad. ($p < 0.005$).

La mortalidad que se presentó en los pacientes estudiados, fué del 3.3%, correspondiendo ambos casos a RN prematuros que desarrollaron septicemia y que habían ingresado al grupo B.

CUADRO 1

DISTRIBUCION EN GRUPOS DE LOS 60 RN CON RPM Y/O CORIOAMNIOITIS MATERNA

	GRUPO A	GRUPO B	p
RN DE TERMINO SANO	12	16	1.07
RN DE TERMINO CON SEPTICEMIA	2	3	1.02
PRETERMINO SANO	13	9	1.14
PRETERMINO CON SEPTICEMIA	3	2	1.02
TOTALES	30	30	

CUADRO 2**RESULTADOS DE LABORATORIO EN 60 PACIENTES CON RPM Y/O
CORIOAMNIOITIS MATERNA A LAS 8 Y 24 HORAS DE VIDA**

	GRUPO A	GRUPO B	p
	n = 30	n = 30	
8 HORAS			
LEUCOCITOS	17 500	14 800	0.43
PLAQUETAS	264 000	265 000	0.60
RELACION BANDAS/ NEUTROFILOS	0.08	0.09	0.68
24 HORAS			
LEUCOCITOS	15 400	17 200	0.91
PLAQUETAS	242 000	268 000	0.88
RELACION BANDAS/ NEUTROFILOS	0.04	0.06	0.64

CUADRO 3

RESULTADOS DE LABORATORIO EN LOS RN CON Y SIN SOSPECHA DE SEPTICEMIA

	CON SEPTICEMIA	SIN SEPTICEMIA	p
	n = 10	n = 50	
8 HORAS			
LEUCOCITOS	23 100	16 150	0.55
PLAQUETAS	239 000	264 500	0.66
RELACION BANDAS/ NEUTROFILOS	0.11	0.08	0.87
24 HORAS			
LEUCOCITOS	20 600	16 300	0.76
PLAQUETAS	235 000	255 000	0.68
RELACION BANDAS/ NEUTROFILOS	0.078	0.075	0.85

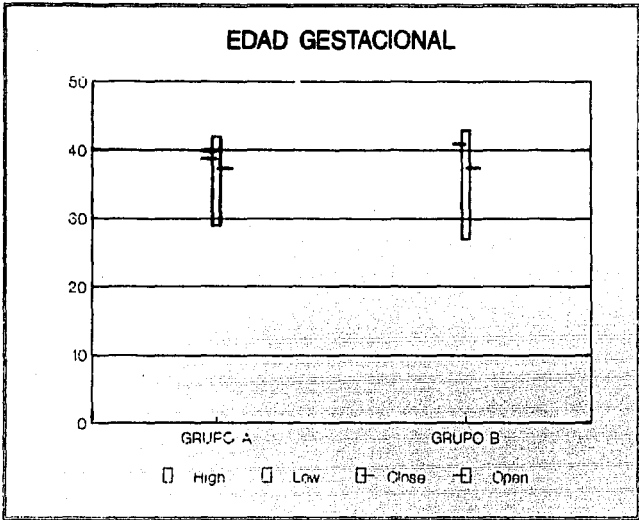
CUADRO 4

RESULTADOS DE JUGO GASTRICO Y ESTUDIO DE PLACENTA EN
60 RN CON RPM Y/O CORIOAMNIOITIS MATERNA

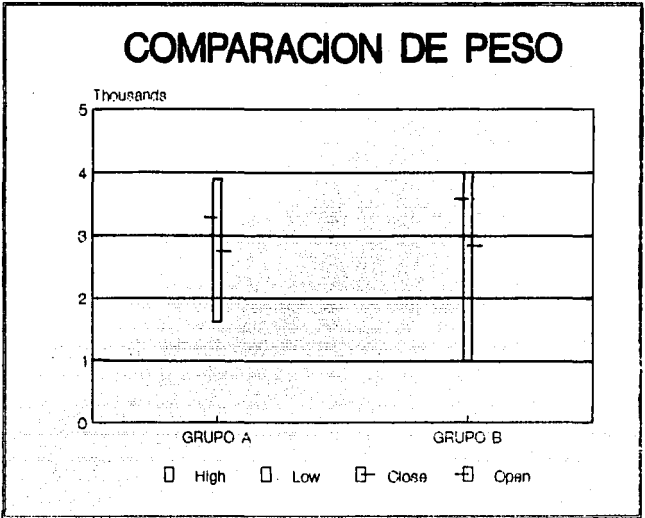
	CON SEPTICEMIA		SIN SEPTICEMIA		p
	n = 10	%	n = 50	%	
JUGO GASTRICO ANORMAL *	3	30	12	24	0.16
ESTUDIO DE PLACENTA CON CORIOAMNIOITIS	7	70	12	24	0.005

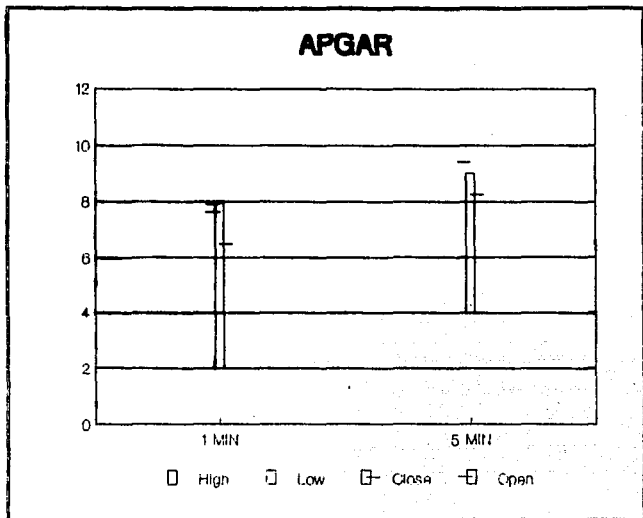
* Presencia de leucocitos, bacterias
y/o cultivos positivos.

GRAFICA 1



GRAFICA 2





DISCUSION

Tomando en cuenta que el 10% de los embarazos se ven complicados con RPM (19), se han tratado de buscar factores de riesgo y estudios de laboratorio que permitan normar una conducta uniforme de manejo, es así que en la mayoría de los hospitales del país se emplean antibióticos profilácticos con el consiguiente gasto y probabilidad de efectos secundarios. Por todo lo anterior nosotros nos planteamos como objetivo determinar la utilidad de los mismos y analizar los estudios de biometría hemática completa, citología de jugo gástrico y análisis histológico de placenta como predictores de septicemia en el RN.

Teniendo objetivos semejantes algunos autores como Geme y col (21) en un estudio prospectivo y colaborativo, estudiaron 2 906 RN con antecedente de RPM y los dividieron en 3 grupos: el primero con antecedente de RPM que recibió gentamicina, el segundo con antecedente de RPM sin tratamiento y el tercero sin RPM y sin tratamiento; lo novedoso es que ellos plantean un esquema de calificación que contempla 5 puntos: edad gestacional menor de 34 semanas (2 puntos), RN de 34-37 semanas (1 punto), amniotitis materna (1 punto), RPM (1 punto); de tal forma que una vez sumados se propone:

0-1 punto: Observación.

2 puntos: Cultivos a todos niveles, incluyendo LCR e iniciar manejo con bata lactámico y aminoglucósido.

Los resultados encontrados por ellos mostraron diferencias significativas al comparar los factores de riesgo entre los niños que desarrollaron o no septicemia; reportando que los RN menores de 34 semanas, masculinos y con datos de amniotitis son los que tienen la probabilidad más alta de infección. En nuestro trabajo a diferencia del anterior no encontramos predominio del sexo masculino y la edad gestacional no resulto ser un factor de riesgo, aunque debemos tomar en cuenta que solo tuvimos 5 RN menores de 34 semanas.

La similitud más importante entre ambas investigaciones fué la presencia de células inflamatorias en corion placentario en aquellos niños que desarrollaron septicemia, ya que en nuestro trabajo la p resultó de 0.005.

En estudios previos (22), ya se había evaluado el efecto de antibióticos profilácticos en el RN con antecedente de RPM y/o corioamnioitis, concluyendo que su empleo es inescasario y que puede provocar candidiasis oral e intestinal. este punto de vista es compartido por nosotros ya que en nuestro estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de septicemia al comparar los RN de término y pretérmino del grupo control con aquellos que recibieron antibióticos.

Con respecto al estudio de aspirado gástrico lo encontramos alterado en el 27% de los casos, no habiendo diferencias estadísticas al comparar los pacientes que desarrollaron infección, estos resultados son comparables a los de Ramos y col (23), aunque reportan que el incremento en el número de leucocitos se relaciona con cultivos positivos y por ello sugieren que puede ser un método útil para la identificación del RN con riesgo.

Los resultados de biometría hemática que se tomaron a las 8 y 24 hrs de vida en los pacientes de ambos grupos no resultaron ser de utilidad para diferenciar que niños iban a desarrollar o no septicemia, ya que al analizar los índices de infección como número de leucocitos, cambios morfológicos de neutrófilos, plaquetas y relación bandas neutrófilos no encontrando diferencias estadísticamente significativas.

El hallazgo más importante de nuestro trabajo al igual que el de otros autores (24,4), fué el de encontrar que la corioamnioitis es un buen parámetro para predecir septicemia, puesto que en el grupo de niños que desarrollaron la enfermedad estuvo presente en el 70%, contra un 24% en aquellos RN que no la presentaron.

Por todo lo anterior, nuestros resultados sugieren que no se justifica el empleo de antibióticos profilácticos en los RN con antecedente de RPM y estudio histológico de la placenta normal, si bien no encontramos efectos adversos tan poco obtuvimos beneficios para prevenir la septicemia neonatal; de igual forma la toma de biometría hemática y aspirado gástrico solo deben tomarse en aquellos pacientes con alto riesgo, pero nunca ser evaluados en forma independiente, dado que seguimos pensando y los resultados así lo sugieren que la vigilancia clínica es - el criterio que debe prevalecer para el empleo o no de antibióticos.

RESUMEN

Se estudiaron 60 RN de ambos sexos, con el antecedente de RPM y/o corioamnioitis materna, quedando 30 pacientes en el grupo A o control y 30 en el grupo B que recibieron como único antibiótico, gentamicina.

La finalidad del presente estudio fué valorar la utilidad de los antibióticos profilácticos para prevenir la septicemia en este tipo de paciente.

Los exámenes de laboratorio e histológicos solicitados fueron: biometría hemática completa a las 8 y 24 hrs de vida, citología de jugo gástrico, estudio de placenta, además de la valoración clínica constante durante el tiempo de estancia hospitalaria.

Los resultados de biometría hemática completa no reportaron diferencias entre ambos grupos, como tampoco hubo variación cuando se compararon los RN que desarrollaron o no septicemia.

El hallazgo más significativo del presente estudio fué el encontrar que la presencia de células inflamatorias en la placenta es un buen parámetro para poder predecir septicemia.

Los resultados del presente estudio sugieren que la evaluación del RN potencialmente infectado con antecedente de RPM y/o corioamnioitis materna debe ser desde el punto de vista clínico y con el estudio histológico de la placenta, quedando la biometría hemática completa y la citología de jugo gástrico como estudios complementarios, de ninguna manera definitivos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Christianse KK, Chistianse P, Ingermarsson I Et al: A study complications in preterm deliveries after prolonged premature rupture of the membranes. Obstet Gynecol 1976; 48: 670-677.
- 2.- Graham L, Gilstrops LC, Hauth JC Et al: Conservative management of patients with premature rupture of fetal membranes. Obstet Gynecol 1982; 59: 607-613.
- 3.- Kappy KA, Cetrulo CL, Knuppel RA Et al: Premature rupture of the membranes a conservative - approach. Am J Obstet Gynecol 1979; 134: 655-662.
- 4.- Bada HS, Alojipan LC, Andrews BF: Premature rupture of membranes and its affectos on the new-born. Clin Pediatr North AM 1977; 24: 491-499.
- 5.- Berhowitz RL, Holder EL, Freedman RM, Scott DT, Maltzer MC: Results of a management protocol - for premature rupture of the membranes. Obstet Gynecol 1980; 136: 92-98.
- 6.- Scheiber J, Benedetti T: Conservative management of preterm rupture of the fetal membranes in a low socioeconomic population. Am J Obstet Gynecol 1985; 128: 122-128.
- 7.- Varner MW, Galask RP: Conservative management of the premature rupture of the membranes. Am J Obstet Gynecol 1981; 140: 39-47.
- 8.- Wilson JC, Levy DC, Wilds PL: Premature rupture of membranes prior of to term: Consequences - of no intervention. Pediatrics 1982; 60: 601-610.
- 9.- Naeye RL, Peters EC: Causes and consequences of premature rupture of fetal membranes. Lancet 1980; 1: 192-199.
- 10.- Miller JM, Brazy JE, Gall SA, Censhaw MC, Jelovsex FR: Premature rupture of the membranes, ma ternal and neonatal infections morbidity related to bethametasone and antibiotic therapy. J Re prod Med 1980; 25: 173-180.

- 11.- Naeye RL: Factor the predispose to premature rupture of fetal membranes. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 93-99.
- 12.- Taesclj HW, Frigoletto F, Katzmilller J Et al: Risk of respiratory distress syndrome after prenatal desamethasone treatment. *Pediatrics* 1979; 63: 64-71.
- 13.- Diakoku, Kaltreider DF, Johnson TRB, Johnson JAX, Simmons MA: Premature rupture of membranes and preterm labor: Neonatal infections and perinatal mortality risk. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 417-424.
- 14.- Evaldson G, Lagrelins A, Winarski J: Premature rupture of the membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1980; 59: 395-390.
- 15.- Fayed JA, Hasen AA, Jones HS, Miller GL: Management of premature rupture of the membranes. - *Obstet Gynecol* 1979; 52: 17-24.
- 16.- Gibbs R, Blanco JD: Premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 671-680.
- 17.- Montif GRG, Hume R, Goodlin RC: Neonatal considerations in the management of premature rupture of the fetal membranes. *Obstet Gynecol Surv* 1966; 41: 531-541.
- 18.- Leberer CP, Renk K, Kligman M: The therapeutic efficacy and cost effectiveness of aggressive - tocolisis for premature labor associated with premature of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 215: 159-168.
- 19.- Departamento de bioestadística del Hospital General Dr. Manuel Cea González.
- 20.- Ballard J, Kazmaier K, Driver M: A simplified assesement of gestational age. *Pediatr Res* - 1977; 11: 374-382.
- 21.- Gere JR, Dennis L: Perinatal bacterial infections after unprolonged rupture of amniotic membranes an analysis of risk and management. *J Pediatr* 1984; 104: 608-613.
- 22.- Habel A, Sandoz G, Corn N: Premature rupture of membranes and affects of prophylactic antibiotics. *Arch Dis Child* 1972; 47: 401-410.

- 23.- Ramos A, Stern L: Relationship of premature rupture of the membranes to gastric fluid aspirate in the newborn. Am J Obstet Gynecol 1969; 105: 80-93.
- 24.- Listawa HM, Debek AS: The predictability of intrauterine infection by analysis of amniotic fluid. Obstet Gynecol 1976; 48: 31-40.