



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

**“COMPARACIÓN DE RESULTADOS PERINATALES EN
PACIENTES EMBARAZADAS CON ROTURA PREMATURA
PRETÉRMINO DE MEMBRANAS MENORES A 28 SEMANAS
DE GESTACIÓN TRATADAS DE MANERA CONSERVADORA
VERSUS INTERRUPCIÓN INMEDIATA DE LA GESTACIÓN VÍA
CESÁREA EN EL HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO”**

TESIS QUE PRESENTA:

DR. EDGAR CORNEJO VELÁZQUEZ

RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD DE
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA DEL HOSPITAL
ESPAÑOL DE MÉXICO



HOSPITAL ESPAÑOL

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

ASESOR:

DR. JUAN MANUEL MEDINA LOMELÍ

MÉXICO, CD.MX.

JULIO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

DR. MANUEL ALVAREZ NAVARRO
JEFE DE ENSEÑANZA
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

DR. JUAN MANUEL MEDINA LOMELÍ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGIA Y
OBSTETRICIA
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

DR. XAVIER AGUIRRE OSETE
JEFE DEL SERVICIO DE GINECOLOGIA Y
OBSTETRICIA
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

AGRADECIMIENTOS

ÍNDICE

MARCO TEORICO

ANTECEDENTES

JUSTIFICACION

OBJETIVO

PREGUNTA DE INVESTIGACION

HIPOTESIS

MATERIAL Y METODOS

RESULTADOS

Comparación de resultados perinatales en pacientes embarazadas con rotura prematura pretérmino de membranas menores a 28 semanas de gestación tratadas de manera conservadora versus interrupción inmediata de la gestación vía cesárea en el Hospital Español de México

I. Marco teórico

A. Definición

La rotura prematura de membranas (RPM) es la solución de continuidad de las membranas corioamnióticas antes del comienzo del trabajo de parto. Cuando sucede antes de la semana 37 de gestación se considera pretérmino. (1) El manejo se ve influido directamente por la edad gestacional y la presencia de complicaciones, tales como: presencia de infección, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, presencia de trabajo de parto y, finalmente, por un estado fetal incierto donde la interrupción inmediata del embarazo estaría indicada. (2)

B. Epidemiología

Estudios internacionales reportan que la rotura prematura de membranas ocurre aproximadamente en un 8 a 10% de los embarazos; de éstos, ocurre en un 10% de los embarazos a término y en un 3% de los embarazos pretérmino, siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna y perinatal. (3,4) La rotura de membranas en embarazos pretérmino es responsable del 20% de la mortalidad perinatal, sobre todo cuando ocurre en embarazos menores de 32 semanas de gestación. (1) La RPM pretérmino antes de la viabilidad neonatal ocurre en <1% de los embarazos. La probabilidad de morbilidad y mortalidad neonatal disminuye entre mayor sea el tiempo que transcurra entre la rotura de membranas y la interrupción de la gestación. (5) Aproximadamente 25% de las pacientes continúan con el embarazo por lo menos 1 mes cuando la RPM pretérmino ocurre después o cerca de la viabilidad neonatal, siendo en México, de 28 semanas de gestación. (3)

C. Fisiopatología

La rotura de membranas durante el trabajo de parto se atribuye a una debilidad generalizada de las membranas debido a la presencia de contracciones uterinas, y al estiramiento y relajación repetidas del útero, la rotura de las membranas, por lo tanto, es secundaria a la disminución de la fuerza de tensión de las mismas. Un componente importante de la fuerza de tensión de las membranas, es el colágeno, que contribuye a la elasticidad y fuerza de la matriz corioamniótica. Sin embargo, la rotura prematura de membranas pretérmino es resultado de varios mecanismos como son: el debilitamiento fisiológico asociado a la apoptosis; la disolución de la matriz corioamniótica exacerbada por la fuerza de contracción; colonización o infección ascendente del tracto genital femenino que ocasiona una activación de la cascada de citocinas que activa los mecanismos de apoptosis de la membrana con la consiguiente disolución de la matriz extracelular, desprendimiento

placentario con expresión de trombina decidual que desencadenan interacciones del receptor de trombina-trombina e incremento de la producción de matriz coriodesidual y la liberación de citoquinas corioamnióticas consecuencia del estiramiento de la membrana, todo esto contribuyendo a la rotura de las membranas. (3)

D. Factores de Riesgo

Los factores de riesgo asociados con RPM son los siguientes: nivel socioeconómico bajo, índice de masa corporal bajo (<19), parto pretérmino en embarazo previo, tabaquismo y uso de otras drogas ilícitas, infección de vías urinarias, enfermedades de transmisión sexual, uso de cerclaje, sobredistensión uterina, antecedente de amniocentesis en embarazo actual, amenaza de parto pretérmino o presencia de actividad uterina durante la gestación. (3)

E. Complicaciones

Las complicaciones perinatales asociadas con la RPM pretérmino van en función de la prematuridad perinatal y del tiempo transcurrido entre la rotura de membranas y la interrupción de la gestación, afectando directamente el resultado materno y perinatal. En las últimas décadas el uso de glucocorticoides y antibióticos de manera profiláctica en embarazos menores de 32 semanas de gestación ha logrado prevenir la morbi-mortalidad neonatal, especialmente en el síndrome de distrés respiratorio, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, retinopatía por prematuridad y sepsis neonatal. (4) El síndrome de distrés respiratorio es la complicación más común e importante posterior a la RPM pretérmino de membranas sin importar la edad gestacional. Esto se explica por el oligohidramnios persistente, particularmente cuando la rotura ocurre antes del límite de viabilidad, ya que inhibe el desarrollo alveolar. (3) El uso de antibióticos de manera profiláctica reduce la probabilidad de desarrollar corioamnioitis, y retrasa el inicio del trabajo de parto, por lo tanto, permite mayor tiempo para la administración de corticoides profilácticos. (4) Sin embargo, la rotura prolongada de las membranas, aumenta el riesgo de corioamnioitis, exponiendo al feto a un ambiente intrauterino desfavorable aumentando la probabilidad de presentar resultados neonatales adversos; incluyendo parálisis cerebral, lesión pulmonar, enterocolitis necrotizante, así como, sepsis neonatal temprana. (4) Entre las pacientes con RPM pretérmino, la evidencia clínica de infección intramniótica ocurre en aproximadamente 15-25%; la incidencia de infección postparto ocurre en aproximadamente 15-20%; la incidencia de infección aumenta entre menor sea la edad gestacional al momento de la rotura. El desprendimiento prematuro de placenta normoinsera complica 2-5% de los embarazos con RPM pretérmino. (2)

F. Diagnostico

La mayoría de los casos de RPM pueden ser diagnosticados basándonos en la historia clínica de la paciente y la exploración física. (2) En la mayoría de las pacientes la rotura de membranas puede ser confirmada al observar salida de líquido amniótico a través del orificio cervical, visualizando un "pool" de líquido amniótico en fondo de saco vaginal posterior, realizando el test de Nitrazina (elevación del pH vaginal >6-6.5), sin embargo, resultados falsos positivos pueden ocurrir durante el test de Nitrazina con la presencia concomitante de sangre o semen, antisépticos alcalinos o vaginosis bacteriana, y finalmente, observando el patrón de helechos en una laminilla del líquido obtenido de las secreciones vaginales con microscopio de bajo poder. (3) Es importante mencionar que el tacto vaginal incrementa el riesgo de infección y no agrega mayor información de la obtenida

con la especuloscopia, por lo tanto, ésta práctica se debe evitar a menos que exista actividad uterina regular o el parto sea inminente. (2) Si el diagnóstico de RPM continúa siendo incierto, se confirmará mediante la amnio-infusión, guiada por ultrasonido, de índigo carmín (1mL en 9mL de solución salina) seguida de la colocación de un apósito testigo vaginal donde se pueda observar la fuga del colorante a través de las membranas. (3) La evaluación de la fibronectina fetal es un test sensible pero poco específico para el diagnóstico de rotura de membranas; un resultado negativo sugiere fuertemente la integridad de las membranas, sin embargo, un resultado positivo no será diagnóstico de RPM. (2)

G. Tratamiento

El manejo óptimo de las pacientes embarazadas complicadas con rotura prematura de membranas pretérmino permanece poco claro; existiendo diferencias entre los expertos respecto a sus recomendaciones, entre el manejo expectante o la interrupción inmediata de la gestación, especialmente si esta ocurre con un embarazo menor de 34 semanas. (5) El manejo, posterior a la confirmación de la RPM pretérmino, depende principalmente de la edad gestacional al momento de la rotura, ya que el pronóstico neonatal estará estrechamente relacionado con la edad de nacimiento. (2) (5) El Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras (ACOG por sus siglas en inglés) recomienda el manejo expectante en todos los embarazos menores de 33 0/7 semanas de gestación o hasta alcanzar dicha edad gestacional en las pacientes que presenten RPM pretérmino, sin evidencia clínica de corioamnioitis y/o estado fetal incierto, donde la interrupción inmediata estaría indicada. (5) El Colegio Real de Obstetras y Ginecólogos (RCOG por sus siglas en inglés) recomienda el manejo expectante hasta la semana 34 0/7 de gestación. (4) Es importante tener en mente que cierto número de pacientes con RPM pretérmino podría presentar corioamnioitis subclínica, lo que amenazaría el estado fetal, debido a un ambiente intrauterino desfavorable, por lo antes mencionado, se debe considerar no solo la edad gestacional al momento en que sucedió la rotura prematura de membranas pretérmino, si no también, considerar la duración del manejo expectante, donde el feto podría estar expuesto a un ambiente intrauterino dañino y así tomar la mejor decisión entre un tratamiento expectante vs interrupción inmediata de la gestación. (5) El manejo expectante de la RPM pretérmino consiste en el ingreso hospitalario con una evaluación periódica de datos clínicos de infección, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, compresión del cordón umbilical, bienestar fetal y actividad uterina. Una estrategia aceptable consiste en vigilar el crecimiento fetal mediante ultrasonido y monitorizar de manera periódica la frecuencia cardíaca fetal. (2) Para aquellas pacientes con RPM pretérmino de membranas el ultrasonido seriado estaría recomendado para evaluar el crecimiento pulmonar fetal y la presencia de oligohidramnios. El crecimiento pulmonar fetal se puede estimar mediante las siguientes técnicas: circunferencia toraco-abdominal, circunferencia torácica y longitud pulmonar. (3) Una disminución en el índice toraco/abdominal en el escenario de oligohidramnios secundario a rotura de membranas sugiere fuertemente hipoplasia pulmonar. (3) El uso de glucocorticoides antenatales posterior a la RPM pretérmino ha sido evaluado en múltiples ensayos clínicos y ha mostrado una reducción en la mortalidad neonatal, en la incidencia de síndrome de distrés respiratorio, hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante. (2) La ACOG recomienda un ciclo único de glucocorticoides en mujeres embarazadas entre la semana 24 0/7 a la semana 34 0/7. Un meta-análisis reciente ha demostrado los beneficios del uso de glucocorticoides de manera antenatal en pacientes con RPM pretérmino donde se observó una reducción de distrés respiratorio (20% vs

35.4%) hemorragia intraventricular (7.5% vs 15.9%) y enterocolitis necrotizante (0.8% vs 4.6%) sin un aumento significativo de los riesgos de infección materna (9.2% vs 5.1%) o infección neonatal (7.0% vs 6.6%) (3) Se recomienda el uso de Betametasona (12mg, 2 dosis cada 12 horas) o Dexametasona (6mg, 4 dosis cada 12 horas) (4) La administración de antibióticos de amplio espectro, durante el tratamiento conservador, busca prolongar el embarazo, reducir la presencia de infecciones maternas y neonatales, y reducir la morbilidad neonatal dependiente de la edad gestacional al momento de la rotura de las membranas. (2) Siete días de tratamiento antibiótico combinando ampicilina y eritromicina vía intravenosa, seguido por amoxicilina y eritromicina vía oral es el tratamiento recomendado durante el manejo expectante de la RPM pretérmino con embarazos menores a las 34 semanas de gestación. (2) Ampicilina (2 gramos cada 6 horas) y eritromicina (250 miligramos cada 6 horas) vía intravenosa durante 48 horas, seguido por amoxicilina (250 miligramos cada 8 horas) y eritromicina (333 miligramos cada 8 horas) vía oral, durante 5 días. (3) Un factor a considerar con el uso de antibióticos de amplio espectro, es el riesgo neonatal de presentar enterocolitis necrotizante, sin embargo, una amplia revisión en la literatura no reveló que este riesgo se vea incrementado con el uso de antibióticos de amplio espectro. Estudios recientes recomiendan el uso de antibióticos de amplio espectro por no más de 7 días en el escenario clínico del manejo conservador en la RPM pretérmino. (3) Por otro lado, el uso de tratamiento tocolítico durante la RPM pretérmino es controversial. No existe suficiente evidencia en la literatura que apoye o refute el uso de tocolíticos durante el tratamiento conservador de la RPM pretérmino. (2) El uso de tocolíticos se asocia con un mayor tiempo de latencia y disminuye el riesgo de nacimiento dentro de las siguientes 48 horas, sin embargo, se asocia con aumento del riesgo de presentar corioamnioitis en embarazos con RPM pretérmino menor de 34 semanas de gestación. Varios estudios clínicos han demostrado que el tratamiento tocolítico por 24 a 48 horas puede prolongar la gestación, con esto se podría administrar de manera concomitante corticosteroides antenatales buscando madurar los pulmones fetales, y antibióticos de amplio espectro para disminuir el riesgo de infección. (3) A pesar de lo previamente mencionado, la ACOG no recomienda el uso de tocolíticos. (2) Estudios clínicos aleatorizados han demostrado que la administración materna de sulfato de magnesio usado como tratamiento neuroprotector, cuando el nacimiento se anticipa antes de las 32 semanas de gestación, reduce el riesgo de parálisis cerebral infantil en los neonatos sobrevivientes (RR, 0.71; 95% IC, 0.55-0.91) (2) La ACOG recomienda, sin importar el régimen de tratamiento, en pacientes con RPM pretérmino menores de 32 semanas de gestación el uso de sulfato de Magnesio como neuroprotector fetal. (2) Ya que el embarazo y la inactividad física son factores de riesgo para presentar complicaciones trombo-embólicas, medidas preventivas para disminuir estos riesgos tienen que ser tomadas, se recomienda fisioterapia en miembros inferiores, medias anti-trombóticas, y profilaxis con heparina subcutánea. (3) Un gran número de nuevos tratamientos ha sido reportado donde se ha buscado el sello artificial del lugar de rotura de las membranas, (ej. amniotomía seriada, uso de Gelfoam, tapones de fibrina-plaquetas-crioprecipitados) sin embargo, los beneficios maternos y fetales asociados a estas técnicas no han podido ser determinados. (3)

II. Antecedentes

Se realizó un estudio retrospectivo reportado por el Journal of Obstetrics and Gynaecology, en el año 2015, en Reino Unido, donde se estudiaron pacientes embarazadas con producto único con RPM pretérmino de 28 a 34 semanas de gestación, y se comparó con el grupo control, el cual incluía pacientes con parto pretérmino espontáneo entre las mismas semanas de gestación, 28 a 34. Ambos grupos, a su vez, se subdividieron dependiendo de la edad gestacional, temprano, de 28 a 31 semanas de gestación, y tardío, de 32 a 34 semanas de gestación. Los resultados neonatales adversos incluidos fueron: muerte neonatal, hemorragia intraventricular grado 3-4, síndrome de distrés respiratorio, leucomalacia periventricular y sepsis neonatal. El grupo de estudio incluyó 94 pacientes y el grupo control 86 mujeres, respectivamente. El grupo de estudio, de 28 a 31 semanas de gestación, tuvo una menor incidencia de resultados neonatales adversos, comparado con el grupo control. En contraste, en el grupo tardío no se encontraron diferencias respecto al riesgo de presentar efectos adversos neonatales, es decir, no se observó mayor beneficio con tratamiento conservador. Además, dentro del grupo de estudio, la tasa de corioamnionitis fue significativamente mayor respecto al grupo control entre las semanas 32 a 34 de gestación ($p < 0.01$). El estudio concluyó, que no existen ventajas, respecto al manejo conservador, en embarazos mayores a 31 semanas, aunado a esto, el manejo conservador de la RPM pretérmino de 32 a 34 semanas de gestación podría aumentar el riesgo de infección materna y neonatal.

III. Justificación

La rotura prematura de membranas pretérmino, si bien tiene una incidencia poco prevalente reportada en la literatura, son las complicaciones tanto maternas como neonatales las que hacen relevante su investigación, ya que estas últimas conllevan una alta incidencia de morbilidad y mortalidad en el recién nacido prematuro durante el periodo neonatal, tales complicaciones asociadas de manera directa con la edad gestacional de la madre en el momento de la rotura de las membranas corioamnióticas, siendo las complicaciones respiratorias asociadas a la prematuridad, la principal causa de muerte en el recién nacido pretérmino.

Por lo antes mencionado y debido a la poca información existente en la literatura respecto al manejo de las pacientes con RPM pretérmino con embarazo menor a 28 semanas de gestación, es que se realiza este trabajo de investigación, para proponer un manejo en dichas pacientes y así mejorar el pronóstico materno y neonatal. Por último, concientizar al gineco-obstetra de la importancia de un manejo adecuado en las pacientes previamente mencionadas y con esto disminuir la morbilidad y mortalidad materna y neonatal.

IV. Objetivos

1. Determinar las complicaciones, maternas y neonatales, asociadas a la rotura prematura de membranas pretérmino en pacientes con embarazo menor a 28 semanas de gestación en el Hospital Español de México.
2. Determinar qué tratamiento, comparando el manejo conservador vs la interrupción inmediata vía cesárea en pacientes con rotura prematura de membranas pretérmino en embarazos menores a 28 semanas de gestación, disminuye la morbilidad y mortalidad materna y neonatal.

3. Estandarizar el mejor tratamiento disponible en pacientes en quienes se presenta rotura prematura pretérmino de membranas en embarazos menores de 28 semanas de gestación.
4. Determinar qué complicaciones se asociaron a las pacientes con rotura prematura de membranas pretérmino menores a 28 semanas de gestación que fueron tratadas de manera conservadora.

V. Pregunta de Investigación

¿Mejora el resultado perinatal con manejo conservador de la rotura prematura de membranas pretérmino en pacientes con embarazo menor de 28 semanas de gestación respecto a la interrupción inmediata de la gestación vía cesárea en el mismo escenario clínico?

VI. Hipótesis

1. Hipótesis alterna: El manejo conservador de la rotura prematura de membranas pretérmino en pacientes con embarazo menor de 28 semanas de gestación mejora el resultado perinatal respecto a la interrupción inmediata de la gestación vía cesárea en el mismo escenario clínico
2. Hipótesis nula: El manejo conservador de la rotura prematura de membranas pretérmino en pacientes con embarazo menor de 28 semanas de gestación no mejora el resultado perinatal respecto a la interrupción inmediata de la gestación vía cesárea en el mismo escenario clínico

VII. Material y métodos

Se trata de un estudio longitudinal, retrospectivo, observacional, descriptivo, no aleatorizado realizado en un solo centro: el Hospital Español de México; donde el grupo de estudio son las pacientes con rotura prematura de membranas pretérmino con embarazo único menor a 28 semanas de gestación que se presenta en la Maternidad en un lapso de tiempo que comprende del año 2007 a junio de 2017. La población incluida en el estudio se divide en dos grupos: los tratados con manejo expectante, el cual consiste en el uso de glucocorticoides para maduración pulmonar fetal, antibióticos de amplio espectro y el uso de sulfato de Magnesio como neuroprotector fetal; y los tratados con interrupción inmediata de la gestación vía cesárea tras la RPM pretérmino, siendo estas dos formas de manejo las variables independientes de nuestro estudio. Las variables dependientes a considerar son: presencia neonatal de síndrome de distrés respiratorio, enterocolitis necrotizante, sepsis neonatal, hemorragia intraventricular, retinopatía por prematuridad, y finalmente, muerte neonatal. La infección postparto en la madre es la variable dependiente materna a considerar. Los criterios de exclusión son: embarazo múltiple, feto conocido con alguna cromosomopatía o malformación detectada por ultrasonido que sea incompatible con la vida, datos maternos sugerentes de corioamniotitis a su ingreso y finalmente, todos los embarazos que fueron interrumpidos por cualquier otra indicación, ya sea materna o fetal, no relacionada con la RPM pretérmino. Datos demográficos maternos incluidos son: edad, talla, peso, IMC, antecedente de tabaquismo, historia obstétrica que incluye número de gestas y el antecedente de RPM pretérmino en gestaciones previas.

Bibliografía

1. Comparación de resultados maternos y perinatales en el tratamiento conservador de la rotura prematura de membranas pretérmino entre el uso de eritromicina y clindamicina. Hernandez y Ballinas, A., Lopez Farfan, J., Gamez Guervara, C., *Ginecol Obstet Mex* 2011;79(7):403-410
2. Premature Rupture of Membranes, Practice bulletin: clinical management guidelines for Obstetrician-Gynecologist, 2016, Number 160
3. Preterm premature rupture of the membranes: diagnosis and management. Mercer, B., *Clinics In Perinatology* 2004, 31(4), 765-782.
4. Maternal and fetal outcomes in term premature rupture of membrane, Endale, T, *World Journal Of Emergency Medicine* 2016, 7(2), 147.
5. Neonatal outcome and two-year follow-up after expectant management of second trimester rupture of membranes. Pristauz, G., Bauer, M., Maurer-Fellbaum, U., Rotky-Fast, C., Bader, A., Haas, J., & Lang, U., *International Journal Of Gynecology & Obstetrics* 2008, 101(3), 264-268.
6. Perinatal management of preterm premature ruptured membranes affects neonatal prognosis. Fujiwara, A., Fukushima, K., Inoue, H., Takashima, T., Nakahara, H., & Satoh, S. et al. *Journal Of Perinatal Medicine* 2014, 42(4).
7. Neonatal and early childhood outcomes following early vs later preterm premature rupture of membranes. Manuck, T., & Varner, M., *American Journal Of Obstetrics And Gynecology* 2014, 211(3), 308.e1-308.e6.
8. Antibiotics in the Management of PROM and Preterm Labor. Mercer, B., *Obstetrics And Gynecology Clinics Of North America* 2012, 39(1), 65-76.
9. The Preterm Prediction Study: Prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. Mercer, B., Goldenberg, R., Meis, P., Moawad, A., Shellhaas, C., & Das, A. et al., *American Journal Of Obstetrics And Gynecology* 2000, 183(3), 738-745.
10. Premature rupture of the membranes: Neonatal consequences. Merenstein, G., & Weisman, L., *Seminars In Perinatology* 1996, 20(5), 375-380.
11. Behavioural and neurodevelopmental outcome of 2-year-old children after preterm premature rupture of membranes: follow-up of a randomised clinical trial comparing induction of labour and expectant management. Van der Heyden, J., Willekes, C., van Baar, A., van Wassenaer-Leemhuis, A., Pajkrt, E., & Oudijk, M. et al., *European Journal Of Obstetrics & Gynecology And Reproductive Biology* 2007, 194, 17-23.
12. The management of preterm premature rupture of the membranes near the limit of fetal viability. Waters, T., & Mercer, B. *American Journal Of Obstetrics And Gynecology* 2009,, 201(3), 230-240.
13. Preterm PROM, Waters, T., & Mercer, B.. *Clinical Obstetrics And Gynecology* 2011, 54(2), 307-312.
14. Neonatal Survival After Prolonged Preterm Premature Rupture of Membranes Before 24 Weeks of Gestation. Brumbaugh, J., Colaizy, T., Nuangchamnong, N., O'Brien, E., Fleener, D., Rijhsinghani, A., & Klein, J. (2014). *Obstetrics & Gynecology*, 12 2014 4(5), 992-998.
15. Conservative management of preterm premature rupture of membranes beyond 32 weeks' gestation: Is it worthwhile?. Tsafrir, Z., Margolis, G., Cohen, Y., Cohen, A., Laskov, I., & Levin, I. et al. *Journal Of Obstetrics And Gynaecology* 2015, 5(6), 585-590.
16. . Management of Late-Preterm Premature Rupture of Membranes. Van der Ham, D., van der Heyden, J., Opmeer, B., Mulder, A., Moonen, R., van Beek, J., Franssen, M.,

- Bloemenkamp, K., Sikkema, J., de Groot, C., Porath, M., Kwee, A., Woiski, M., Duvekot, J., Akerboom, B., van Loon, A., de Leeuw, J., Willekes, C., Mol, B. and Nijhuis, J. *Obstetric Anesthesia Digest* 2013, 33(4), p.212.
17. Immediate Delivery Compared With Expectant Management After Preterm Pre-labour Rupture of the Membranes Close to Term (PPROMT Trial). Morris, J., Roberts, C., Bowen, J., Patterson, J., Bond, D., Algert, C., Thornton, J. and Crowther, C. *Obstetrical & Gynecological Survey* 2016, 71(4), pp.207-209.
 18. Preterm premature rupture of membranes (PPROM): outcomes of delivery at 32⁰/7–336/7weeks after confirmed fetal lung maturity (FLM) versus expectant management until 34⁰/7weeks. Subramaniam, A., Cliver, S., Smeltzer, S., Tita, A. and Wetta, L. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2015, 29(12), pp.1895-1899.
 19. The physiology of fetal membrane weakening and rupture: Insights gained from the determination of physical properties revisited. Kumar, D., Moore, R., Mercer, B., Mansour, J., Redline, R., & Moore, J., *Placenta* 2016, 42, 59-73.
 20. Deliver or wait with late preterm membrane rupture?, Bergeson, K., Stevermer, J., *The Journal of Family Practice*, 2016, 65(11), pp. 820 – 822
 21. Impact of Latency Duration on the Prognosis of Preterm Infants after Preterm Premature Rupture of Membranes at 24 to 32 Weeks' Gestation: A National Population-Based Cohort Study, Lorch, E., Ancel, P., Torchin, H., Kaminski, M., Langer, B., & Subtil, D. et al. *The Journal Of Pediatrics*, 2017, 182, 47-52.e2.
 22. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. Bond, D., Middleton, P., Levett, K., van der Ham, D., Crowther, C., Buchanan, S., & Morris, J., *Cochrane Database Of Systematic Reviews*, 2017
 23. Preterm prelabour rupture of the membranes: A survey of current practice. Buchanan, S., Crowther, C., & Morris, J., *The Australian And New Zealand Journal Of Obstetrics And Gynaecology*, 2004, 44(5), 400-403.
 24. Evidence in support that spontaneous preterm labor is adaptive in nature: Neonatal RDS is more common in “indicated” than in “spontaneous” preterm birth. Lee, J., Seong, H., Kim, B., Jun, J., Romero, R., & Yoon, B., *American Journal Of Obstetrics And Gynecology*, 2007. 197(6), S176.