

Ruptura prematura de membranas en nacimientos de pretérmino

Preterm premature rupture of membranes

Dr. César H. Meller^a, Dra. María E. Carducci^a, Dr. José M. Ceriani Cernadas^b y Dr. Lucas Otaño^a

RESUMEN

La ruptura prematura de membranas de pretérmino ocurre en, aproximadamente, el 3% de los embarazos y numerosos aspectos vinculados a su manejo continúan siendo controversiales. El objetivo de esta actualización es revisar en forma detallada las estrategias destinadas a disminuir la morbilidad y mortalidad asociadas a esta situación clínica en las madres. Se discutirá la evidencia disponible acerca del uso en las madres de antibióticos, corticoides a distintas edades gestacionales, sulfato de magnesio como neuroprotector fetal, tocolíticos y el momento óptimo y la vía de finalización del embarazo. Asimismo, se incluyen los efectos de la ruptura prolongada de membranas en prematuros, la mortalidad y morbilidad de los recién nacidos en el corto y largo plazo, los perjuicios de la administración de antibióticos luego del nacimiento con las secuelas en el neurodesarrollo y la presencia de enfermedades crónicas a largo plazo.

Palabras clave: rotura prematura de membranas fetales, pretérmino, antibióticos, morbilidad, embarazo y recién nacido.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e575>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e575>

Cómo citar: Meller CH, Carducci ME, Ceriani Cernadas JM, Otaño L. Ruptura prematura de membranas en nacimientos de pretérmino. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e575-e581.

- Servicio de Obstetricia, Hospital Italiano de Buenos Aires.
- Servicio de Neonatología, Hospital Italiano de Buenos Aires.

Correspondencia:
Dr. César H. Meller:
cesar.meller@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 16-11-2017
Aceptado: 4-12-2017

INTRODUCCIÓN

La ruptura prematura de membranas pretérmino (RPMp) implica la ruptura de membranas antes del inicio del trabajo de parto en embarazos menores de 37 semanas. La etiología es desconocida, pero hay factores que incrementan el riesgo, como la longitud cervical acortada o la infección intraamniótica.¹

DIAGNÓSTICO

El relato de la paciente y la especuloscopia con observación de salida directa del líquido amniótico confirman más del 90% de los casos. La detección aumenta a 97% mediante el test de nitracina (prueba de virado del pH) o cristalografía.^{2,3}

Si el líquido amniótico por ecografía se encuentra disminuido o ausente, la sospecha diagnóstica aumenta aún más. No obstante, un volumen de líquido normal no descarta el diagnóstico.

Se recomienda no realizar tacto vaginal porque incrementa el riesgo de infección y disminuye el tiempo de latencia al parto.¹

Al diagnosticar RPMp, se evaluará si existe alguna indicación de finalizar el embarazo, por ejemplo, corioamnionitis. A continuación, se desarrollarán las intervenciones en caso de decidirse una conducta expectante.

Antibioticoterapia

Su objetivo es prevenir una infección ascendente y prolongar el embarazo para poder indicar corticoides y reducir la morbilidad perinatal y materna. En la revisión Cochrane, el uso de antibióticos versus placebo no mostró diferencias significativas en la tasa de mortalidad neonatal, pero sí lo siguiente:^{4,5}

- Menos incidencia de corioamnionitis; RR 0,62 (intervalo de confianza -IC- del 95%: 0,51-0,75).
- Menos incidencia de infección materna; RR 0,85 (IC95%: 0,76-0,96).
- Aumento del período de latencia al parto de 48 h; RR 0,77 (IC95%: 0,72-0,83).

4. Aumento del período de latencia de 7 días al parto; RR 0,88 (IC95%: 0,84-0,92).
5. Menos infección neonatal; RR 0,67 (IC95%: 0,52-0,85).
6. Menos requerimientos de surfactante; RR 0,83 (IC95%: 0,72-0,96).
7. Menos lesiones ecográficas en el recién nacido (RN); RR 0,82 (IC95%: 0,68-0,99).

Los antibióticos adecuados son los siguientes:⁶⁻⁷

- Eritromicina (250 mg cada 6 h por vía oral -VO-) por 10 días.^{8,9}
- Ampicilina (2 g cada 6 h) + eritromicina (250 mg endovenosa cada 6 h) por 48 h y continuar con amoxicilina (250 mg cada 8 h) y eritromicina (333 mg cada 8 h por VO) 5 días.⁹
- Ampicilina (2 g cada 6 h) + eritromicina (500 mg endovenosa cada 6 h) por 48 h y continuar durante 5 días con ampicilina (500 mg cada 6 h) + eritromicina (500 mg cada 8 h) por VO.¹⁰
- En caso de alergia o resistencia a los betalactámicos, clindamicina (900 mg cada 8 h endovenosa) durante 48 h y luego 300 mg por VO cada 8 h por cinco días.¹¹

Está contraindicada la amoxicilina-ácido clavulánico por incrementar el riesgo de enterocolitis necrotizante.^{9,12}

Respecto al estreptococo beta hemolítico, se recomienda el cultivo vaginal al ingreso de la paciente con RPMp.^{1,9} Si no fue realizado, o no hay resultado al nacer, se debe realizar profilaxis antibiótica con penicilina o ampicilina y, en caso de alergia, clindamicina.^{3,12} La penicilina evita la colonización de *Escherichia coli* resistente a la ampicilina, cepas de alto riesgo en RN porque aumentan la sepsis temprana.¹³

Corticoides

Las recomendaciones ante la RPMp son similares a las empleadas en pacientes de riesgo de parto prematuro en general y aún existen las siguientes controversias:¹⁴

¿Esquema preferido?

Las revisiones Cochrane (2013 y 2017) concluyen que no está definido cuál esquema es más beneficioso.¹⁵⁻¹⁹

- Betametasona: 2 dosis de 12 mg intramuscular con 24 h de diferencia.
- Dexametasona: 4 dosis de 6 mg intramuscular cada 12 h.

¿Dosis únicas o repetidas?

Dado que el efecto de los corticoides disminuye cuando el intervalo al parto es mayor de 7 días,^{15,20} numerosos estudios investigaron los efectos de dosis repetidas.²¹⁻²⁷ Una limitación es la heterogeneidad de los trabajos y sus resultados. Algunos mostraron beneficios en ciclos repetidos, y otros, efectos no deseados, como menor peso, talla o perímetro cefálico al nacer, o un incremento (aunque no significativo) de parálisis cerebral.²³ Las revisiones Cochrane de 2015,²⁸ centradas en el análisis de dosis repetidas de corticoides, y la de 2017, que analiza globalmente el uso de corticoides,¹⁹ concluyen que hacen falta más estudios para definir riesgos y beneficios a largo plazo para la madre y el RN, y proponen un metaanálisis de datos individuales de pacientes, cuyos resultados aún no fueron publicados.^{20,29}

El Colegio Británico¹⁵, el Americano^{16,30} y el Ministerio de Salud de Argentina¹⁷ no recomiendan cursos de corticoides múltiples (> 2). Según la *Guía de Práctica Clínica de Parto Prematuro* de Australia (2015),³¹ podría indicarse un "rescate" cuando pasó más de 1 semana del primer ciclo de corticoides y la edad gestacional es < 32⁺⁶ semanas:

- Un ciclo completo (por ejemplo, dos dosis de betametasona) o
- Una dosis y, en caso de transcurrir otra semana sin realizarse el parto antes de las 32⁺⁶ semanas, una última dosis.

La guía del Colegio Americano (2017) extiende el "rescate" hasta las 34 semanas para los embarazos en riesgo de parto prematuro, pero especifica que no hay evidencias a favor o en contra ante la RPMp.³⁰

¿En menores de 24 semanas?

Algunos estudios sugieren que los corticoides a partir de las 23 semanas podrían ser beneficiosos³² y algunas guías ya los incorporaron a partir de la semana 23.^{1,30-33}

¿Pretérminos tardíos?

Los RN entre 34 y 36 + 6 semanas representan el 70% de los partos prematuros. Un estudio clínico aleatorizado³⁴ comparó corticoides contra placebo en pacientes con embarazos únicos entre las 34 y las 36,5 semanas en riesgo de parto prematuro (un 20% aproximadamente correspondiente a RPMp) y observó una reducción del resultado primario comparado con placebo (RR 0,80; IC95%: 0,66-0,97).³⁴ En el grupo de betametasona, fue más frecuente la

hipoglucemia (RR 1,61; IC95%: 1,38-1,88), pero sin eventos adversos asociados. Si bien algunas guías ya incorporaron corticoides para los pretérminos tardíos,³⁰ existe consenso de que es necesario el seguimiento a largo plazo de estos niños. Este grupo tiene mayor frecuencia de trastornos del neurodesarrollo que los nacidos a las 39-41 semanas y podría ocurrir que los corticoides también presentarían beneficios a este nivel.³⁵⁻³⁶

¿Embarazos múltiples?

La mayoría de los estudios fueron realizados en embarazos únicos y, por ello, la revisión Cochrane de 2017 concluye que hacen falta más estudios en los múltiples.¹⁹ Aun así, las guías recomiendan el uso de corticoides en embarazos gemelares en riesgo de parto pretérmino entre las semanas 23/24 y 34.³⁰

Resumen del uso de corticoides en la ruptura prematura de membranas pretérmino

- Se debe indicar un curso entre las semanas 23/24 y 34, independientemente del número de fetos.
- Se debe indicar un curso entre las semanas 34 y 36,6 en embarazos únicos.
- Se debe recordar que no se recomiendan cursos múltiples (> 2).

Sulfato de magnesio como neuroprotector fetal

La supervivencia del RN pretérmino aumentó debido a los avances en los cuidados neonatales, asociado a un incremento paralelo de la prevalencia de trastornos neurosensoriales.³⁷⁻³⁸ La revisión Cochrane³⁷ sobre neuroprotección con sulfato de magnesio mostró los siguientes resultados:

- *Parálisis cerebral*: reducción relativa del 32%; RR 0,68 (IC95%: 0,54-0,87).
- *Disfunción motora gruesa*: reducción significativa; RR 0,61 (IC95%: 0,44-0,85).

El seguimiento a 6 años del estudio *Australasian Collaborative Trial of Magnesium-Sulphate* (ACTOMgSO₄)³⁹ no encontró diferencias entre los que habían recibido sulfato de magnesio y quienes no.⁴⁰ Resultados similares mostró el seguimiento a largo plazo del estudio *Prevention of cerebral palsy by magnesium sulphate* (PREMAG).⁴¹ Sin embargo, un aspecto que aún se desconoce es si la ausencia de beneficios a largo plazo no podría deberse al seguimiento incompleto de pacientes, lo cual disminuye el poder de los estudios, y al hecho de que el desarrollo cognitivo se encuentra influenciado por factores del ambiente que no pueden ser medidos.⁴⁰ Además, ninguno de los

dos estudios encontró evidencia de daño en el seguimiento a largo plazo, lo que sugiere que los efectos beneficiosos demostrados a 2 años no serían contrarrestados por efectos deletéreos posteriores.⁴²

En resumen, la utilización del sulfato de magnesio como neuroprotector fetal ante la inminencia del parto prematuro, tanto en embarazos simples como múltiples, antes de las 32 semanas reduciría en un 30-40% el riesgo de parálisis cerebral y disfunción motora gruesa a corto plazo.⁴³

Tocolíticos

Su utilización es controvertida.⁴⁴ Podría asociarse a un incremento de riesgo de corioamnionitis sin mostrar beneficios maternos o neonatales.¹ Por lo tanto, la tocolisis profiláctica solo debería considerarse en los casos en que se requiera postergar el parto 24-48 h para facilitar la maduración pulmonar fetal y el traslado a un centro de mayor complejidad en embarazos < 34 semanas.⁴⁴⁻⁴⁶

En pacientes con trabajo de parto, la utilización de uteroinhibidores terapéuticos no mostró un aumento de latencia al parto ni mejorar los resultados neonatales.¹

Momento de finalización del embarazo

La recomendación clásica es la finalización del embarazo a las 34 semanas.^{1,10,47} Sin embargo, esto es controversial. La revisión Cochrane de 2017⁴⁸ comparó, en mujeres con RPMp entre 34 y 37 semanas, el nacimiento precoz versus el manejo expectante hasta las 37 semanas.

No hubo diferencias en sepsis neonatal (RR 0,93; IC95%: 0,66-1,30) o infección neonatal demostrada por cultivos positivos (RR 1,24; IC95%: 0,70-2,21), en la mortalidad perinatal (RR 1,76; IC95%: 0,89-3,50) o muerte intrauterina (RR 0,45; IC95%: 0,13-1,57). En el grupo de nacimiento inmediato, se observó lo siguiente:

- Mayor incidencia de dificultad respiratoria (RR 1,26; IC95%: 1,05-1,53).
- Mayor tasa de cesárea (RR 1,26; IC95%: 1,11-1,44).
- Mayor tasa de mortalidad neonatal (RR 2,55; IC95%: 1,17-5,56), necesidad de ventilación mecánica (RR 1,27; IC95%: 1,02-1,58) y admisión a cuidados intensivos (RR 1,16; IC95%: 1,08-1,24).

En contra del manejo expectante, los resultados solo mostraron que el nacimiento temprano tuvo menor tasa de corioamnionitis

(RR 0,50; IC95%: 0,26-0,95).

Por lo tanto, y si bien hasta la fecha las guías sugieren la finalización a las 34 semanas, podría considerarse la opción de realizar el manejo expectante hasta la semana 37 siempre y cuando no existan contraindicaciones para continuar el embarazo y se realice un adecuado control de la salud materno-fetal.

Vía de finalización

La RPMp *no* es indicación de cesárea.

Previabilidad

La RPM antes de las 23-24 semanas, complicación infrecuente, representa un dilema para pacientes y médicos, y no existe consenso sobre el manejo y el tratamiento.⁴⁹ La supervivencia perinatal ha aumentado debido a los avances en el cuidado neonatal. Sin embargo, la RPMp previa a la viabilidad se trata de un cuadro con pronóstico reservado y complicaciones temidas, como sepsis temprana, hipoplasia pulmonar, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, enterocolitis necrotizante, retinopatía del prematuro o alteraciones en el neurodesarrollo. Por lo tanto, en la práctica clínica, el principal desafío es lograr la supervivencia "intacta" (sin discapacidad mayor).

Un estudio reciente⁵⁰ analizó los resultados de 73 embarazos con 93 fetos con RPMp entre las semanas 15 y 23,5. Dos tercios optaron por continuar el embarazo. No hubo sepsis o trombosis. Se reportaron 11 casos de fiebre con sospecha de endometritis que se resolvieron con antibióticos. De los casos que prosiguieron con el embarazo, dos tercios lograron un nacido vivo con una mediana de edad gestacional al parto de 22,4 semanas (rango: 16,2-34) y una latencia al parto de 38 días. De los nacidos vivos, el 20% falleció en la etapa neonatal y el 80% fue dado de alta. Las principales complicaciones neonatales fueron el síndrome de dificultad respiratoria (100%), hipoplasia pulmonar (29,5%) e infección (56,8%). La tasa de supervivencia intacta fue de 45,5%. Así, el manejo expectante es una opción válida para incluir en el asesoramiento.^{1,30-33}

Consideraciones para futuros embarazos

A las pacientes con embarazos únicos con antecedente de parto pretérmino previo (con o sin RPMp) se les debe ofrecer una intervención para reducir el riesgo de recurrencia; la progesterona es la más utilizada.^{51,52}

Impacto a corto y largo plazo de la ruptura prematura de membranas pretérmino en los nacidos prematuros

La mayoría de las situaciones desfavorables que afectan a las embarazadas, como la RPMp, repercuten negativamente en el feto y en el neonato, muy en especial, en los prematuros extremos o de muy bajo peso.

Conductas para tomar antes y después del nacimiento

Ante la presencia de RPMp, los neonatólogos deben realizar una consulta temprana con los padres. Estos suelen estar sumamente angustiados y es un imperativo ético que los neonatólogos se reúnan con ellos las veces que sean necesarias. Los aspectos que les van transmitiendo a los padres deben ser realizados en forma clara, sin eufemismos y sin prisa, con tiempo para preguntas y haciendo sentir a los padres que no están solos.

Cuando los profesionales deciden la finalización del embarazo, se les debe explicar a los padres el motivo de dicha decisión.

Aspectos para tener en cuenta en la evolución neonatal

En contrario de lo que se podría suponer, la infección bacteriana no es el mayor problema asociado a RPM, sino la prematuridad. Ahora bien, la infección, aun cuando no sea muy frecuente, es un trastorno potencialmente grave que se produce antes del nacimiento por ascenso de gérmenes desde la vagina materna. Su incidencia depende, en gran parte, del cuidado clínico de la madre y de la presencia de corioamnionitis. Las técnicas rigurosas de control, en especial, el evitar el tacto vaginal, disminuyen las posibilidades de infección materno-fetal. En nuestra experiencia, alrededor del 3% de los prematuros con RPM presentaron sepsis confirmada, pero hay consenso de que la tasa de infección en prematuros menores de 28 semanas es del doble.⁵³

Cuidados antes y después del nacimiento

Los cuidados iniciales serán aquellos que se realizan usualmente en la recepción de los RN de alto riesgo y, de ser necesario, se emplearán las normas vigentes de reanimación neonatal. También serán similares las acciones en la Unidad Neonatal y, dependiendo del cuadro clínico, se tomarán los tratamientos y estudios necesarios.

Los prematuros por RPM deben ser

controlados clínicamente con frecuencia, pero no implica esto que aquellos nacidos luego de las 35 semanas y asintomáticos no puedan ser controlados en la habitación junto a su madre.

Los exámenes auxiliares en el diagnóstico de infección son necesarios en los RN que presentan signos clínicos de sepsis y en los prematuros extremos. La difundida práctica de realizar en todos los RN con RPM estudios de laboratorio y cultivos carece de fundamentos.

Consideraciones sobre el uso de antibióticos en las madres

En años recientes, se han observado los posibles efectos perjudiciales en los RN cuyas madres recibieron algunos antibióticos. La colonización intrauterina tiene un impacto importante en el desarrollo de la inmunidad y el metabolismo en los RN. La alteración de la microbiótica antes y/o después del nacimiento, asociada con modificaciones epigenéticas, podría generar enfermedades en neonatos y en etapas posteriores.^{54,55} No obstante, en un estudio, observaron que la indicación de eritromicina en las madres no se asoció con déficits en la educación a los 11 años, lo cual fue otro factor para que ese antibiótico fuera el de elección.⁵⁶

Antibióticos en el recién nacido prematuro

La indicación ha sido muy controvertida, ya que puede producir perjuicios a corto y largo plazo. Esta práctica suele emplearse en la mayoría de los prematuros por RPM, aunque no tengan ningún signo clínico, lo cual es inadecuado porque se puede asociar a algunos riesgos, como la alteración de la flora intestinal, que genera mayor morbilidad, tanto en el período neonatal como a largo plazo.^{57,58} No obstante, ante los habituales trastornos respiratorios y las alteraciones hemodinámicas que presentan los prematuros, más la presencia de la RPM, es muy difícil definir si hay o no sepsis temprana, lo cual podría justificar la administración de antibióticos en situaciones especiales. Usualmente, ante corioamnionitis, los prematuros reciben antibióticos desde el nacimiento, aún cuando no presenten signos clínicos anormales. Esta es una conducta muy discutible, no apoyada por ninguna evidencia, y que está basada en la posibilidad de infección subclínica al nacer, algo sumamente improbable.⁵⁸⁻⁶¹ Sin embargo, un problema grave es que, en muchas unidades neonatales, indican antibióticos a RN *sin* infección materna ni síntomas clínicos, solo por el antecedente de RPM.

Esta práctica es totalmente inadecuada, ya que incrementa los daños al modificar la microbiótica intestinal y otros efectos perjudiciales a corto y largo plazo. Con esa conducta errónea, aumenta la presencia de sepsis tardía, que es la causa de muerte más frecuente en las unidades neonatales, y sus consecuencias a largo plazo pueden generar trastornos en el neurodesarrollo^{62,63} y aumento de la resistencia bacteriana.⁶⁴

Asimismo, varios estudios observaron que la administración de antibióticos en neonatos se asociaba con enfermedades crónicas gastrointestinales en adolescentes y adultos, como la enfermedad inflamatoria intestinal^{65,66} y la enfermedad de Crohn,⁶⁷ ambas asociadas a un incremento del riesgo de padecer cáncer abdominal.⁶⁸

En conclusión, es imprescindible que los neonatólogos eviten el uso de antibióticos no justificados debido al muy alto riesgo de efectos adversos graves en el período neonatal y a largo plazo.^{69,70} ■

REFERENCIAS

1. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 172: Premature Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol* 2016;128(4):e165-77.
2. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Preterm Prelabour Rupture of Membranes. *Green-Top Guideline* 2006;44. [Acceso: 5 de diciembre de 2017]. Disponible en: https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/RCOG-Preterm-Prelabour-Rupture-of-Membranes.pdf?ext=.pdf.
3. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003;101(1):178-93.
4. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibióticos para la rotura prematura de membranas (Revisión Cochrane traducida). *La Biblioteca Cochrane Plus*. 2007;4. [Acceso: 5 de diciembre de 2017]. Disponible en: <http://www.maternoinfantil.org/archivos/A51.PDF>.
5. Mercer BM, Arthart KI. Antimicrobial therapy in expectant management of preterm premature rupture of the membranes. *Lancet* 1995;346(8985):1271-9.
6. Greenberg R, Hankins G. Antibiotic Therapy in Preterm Premature Rupture of Membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34(4):742-50.
7. Susacasa S. Consenso SOGIBA 2017: Rotura prematura de Membranas en el embarazo de pretérmino (RPMp). [Acceso: 5 de diciembre de 2017]. Disponible en: http://www.sogiba.org.ar/images/RPMP_Consenso_SOGIBA_2017.pdf.
8. NICE Guideline. Preterm labour and birth. November 2015. [Acceso: 5 de diciembre de 2017]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25/resources/preterm-labour-and-birth-pdf-1837333576645>.
9. Yudin MH, van Schalkwyk J, Van Eyk N. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes. *J Obstet Gynaecol Can* 2017;39(9):e207-12.
10. Di Marco I, Asprea I, Cuetos M, et al. Recomendaciones para

- la prevención, diagnóstico y tratamiento de Amenaza de parto pretérmino, Atención de parto pretérmino espontáneo y Rotura prematura de membranas. Buenos Aires: Dirección Nacional de Maternidad e Infancia, Ministerio de Salud; 2015.
11. Cobo T, Ferrero S, Migliorelli F, et al. Protocolo de Rotura prematura de membranas de término y pretérmino. Barcelona: Centre de Medicina Fetal i Neonatal de Barcelona. 2016. [Acceso: 5 de diciembre de 2017]. Disponible en: https://medicinafetalbarcelona.org/clinica/images/protocolos/patologia_materna_obstetrica/rotura%20prematura%20de%20membranas%20hpc-hsjd.pdf.
 12. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(8):CD001058.
 13. Ramasethu J, Kawakita T. Antibiotic stewardship in perinatal and neonatal care. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017;22(5):278-83.
 14. Otaño L, Meller CH, Aiello H. Avances en terapia fetal. *Arch Argent Pediatr* 2013;111(4):332-44.
 15. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality. *Green-Top Guideline*. 2010;7. [Acceso: 5 de diciembre de 2017]. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/1983/84fe2a5441444bfc1b7204c4c67b827ba0df.pdf>.
 16. American College of Obstetricians and Gynecologists; Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 127: Management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2012;119(6):1308-17.
 17. Alda E, Apás Pérez de Nucci A, Corimayo L, et al. Recomendaciones para el manejo del embarazo y el recién nacido en los límites de la viabilidad. Buenos Aires: Dirección Nacional de Maternidad e Infancia, Ministerio de Salud; 2013. [Acceso: 5 de diciembre de 2017]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000513cnt-viabilidad.pdf>.
 18. Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, et al. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(8):CD006764.
 19. Roberts D, Brown J, Medley N, et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;(3):CD004454.
 20. Wapner RJ, Gyamfi-Bannerman C, Thom EA. What we have learned about antenatal corticosteroid regimens. *Semin Perinatol* 2016;40(5):291-7.
 21. Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, et al. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9526):1913-9.
 22. Crowther CA, Doyle LW, Haslam RR, et al. Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 2007;357(12):1179-89.
 23. Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA, et al. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(3):633-42.
 24. Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, et al. Long term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 2007;357(12):1190-8.
 25. Murphy KE, Hannah ME, William AR, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372(9656):2143-51.
 26. Asztalos EV, Murphy KE, Hannah ME, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study: 2-year outcomes. *Pediatrics* 2010;126(5):e1045-55.
 27. Asztalos EV, Murphy KE, William AR, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study: outcomes in children at 5 years of age (MACS-5). *JAMA Pediatr* 2013;167(12):1102-10.
 28. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, et al. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(7):CD003935.
 29. Crowther CA, Aghajafari F, Askie LM, et al. Repeat prenatal corticosteroid prior to preterm birth: a systematic review and individual participant data meta-analysis for the PRECISE study group (prenatal repeat corticosteroid international IPD study group: assessing the effects using the best level of evidence)-study protocol. *Syst Rev* 2012;1:12.
 30. Committee on Obstetric Pediatrics. Committee Opinion No. 713: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol* 2017;130(2):e102-9.
 31. South Australian Perinatal Practice Guidelines Workgroup. Preterm Labour Clinical Guideline. 2015. [Acceso: 5 de diciembre de 2017]. Disponible en: http://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/a75eba804eed9843b021b36a7ac0d6e4/Preterm+Labour_Sept2015.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE-a75eba804eed9843b021b36a7ac0d6e4-lztdxsW.
 32. Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, et al. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA* 2011;306(21):2348-58.
 33. American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG Practice Bulletin No. 144: Multifetal gestations: twin, triplet, and higher-order multifetal pregnancies. *Obstet Gynecol* 2014;123(4):1118-32.
 34. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, et al. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *N Engl J Med* 2016;374(14):1311-20.
 35. Cheong JL, Doyle LE, Burnett AC, et al. Association Between Moderate and Late Preterm Birth and Neurodevelopment and Social-Emotional Development at Age 2 Year. *JAMA Pediatr* 2017;171(4):e164805.
 36. Smith GC, Rowitch D, Mol BW. The role of prenatal steroids at 34-36 weeks of gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017;102(4):F284-5.
 37. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD004661.
 38. AMICABLE Group. Antenatal magnesium individual participant data international collaboration: assessing the benefits for babies using the best level of evidence (AMICABLE). *Syst Rev* 2012;1:21.
 39. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, et al. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth-a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290(20):2669-76.
 40. Doyle LW, Anderson PJ, Haslam R, et al. School-age outcomes of very preterm infants after antenatal treatment with magnesium sulfate vs placebo. *JAMA* 2014;312(11):1105-13.
 41. Chollat C, Enser M, Houivet E, et al. Schoolage outcomes following a randomized controlled trial of magnesium sulfate for neuroprotection of preterm infants. *J Pediatr* 2014;165(2):398-400.e3.
 42. Marret S, Bénichou J. Antenatal magnesium sulfate and outcomes for school-aged children. *JAMA* 2015;313(3):306.
 43. Meller C, Izbizky G, Otaño L. Actualización sobre el uso de sulfato de magnesio como neuroprotector en el parto prematuro. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(4):345-51.
 44. Lorthe E, Goffinet F, Marret S, et al. Tocolysis after preterm premature rupture of membranes and neonatal

- outcome: a propensity-score analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217(2):212.e1-12.
45. Canavan TP, Simhan HN, Caritis S. An evidence based approach to the evaluation and treatment of premature rupture of membranes: Part II. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59(9):678-89.
 46. Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Grimes-Dennis J, et al. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(5):CD007062.
 47. Vigil-De Gracia A, Savransky R, Pérez Wuff JA, et al. Ruptura prematura de membranas GC. *FLASOG* 2011;(1).
 48. Bond DM, Middleton P, Levett KM, et al. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD004735.
 49. Yeast JD. Preterm premature rupture of the membranes before viability. *Clin Perinatol* 2001;28(4):849-60.
 50. Kiver V, Boos V, Thomas A, et al. Perinatal outcomes after previable preterm premature rupture of membranes before 24 weeks of gestation. *J Perinat Med* 2017. [Epub ahead of print]
 51. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. The choice of progestogen for the prevention of preterm birth in women with singleton pregnancy and prior preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(3):B11-3.
 52. Iams JD. Clinical practice. Prevention of preterm parturition. *N Engl J Med* 2014;370(3):254-61.
 53. Klinger G, Levy I, Sirota L, et al. Outcome of Early-Onset Sepsis in a National Cohort of Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 2010;125(4):e736-40.
 54. Glasgow TS, Young PC, Wallinn J, et al. Association of intrapartum antibiotic exposure and late-onset serious bacterial infections in infants. *Pediatrics* 2005;116(3):696-702.
 55. Diaz Heijtz R. Fetal, neonatal, and infant microbiome: Perturbations and subsequent effects on brain. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016;21(6):410-7.
 56. Ting JY, Synnes A, Roberts A, et al. Association between antibiotic use and neonatal mortality and morbidities in very low-birth-weight infants without culture-proven sepsis or necrotizing enterocolitis. *JAMA Pediatr* 2016;170(12):1181-7.
 57. Marlow N, Bower H, Jones D, et al. The ORACLE Children Study: educational outcomes at 11 years of age following antenatal prescription of erythromycin or co-amoxiclav. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017;102(2):F131-5.
 58. Korpela K, Salonen A, Virta LJ, et al. Association of early-life antibiotic use and protective effects of breastfeeding role of the intestinal microbiota. *JAMA Pediatr* 2016;170(8):750-7.
 59. Taylor JA, Opel DJ. Choriophobia: a 1-act play. *Pediatrics* 2012;130(2):342-6.
 60. Jackson GL, Rawiki P, Sendelbach D, et al. Hospital course and short-term outcomes of term and late preterm neonates following exposure to prolonged rupture of membranes and/or chorioamnionitis. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(1):89-90.
 61. Jan AI, Ramanathan R, Cayabyab RG. Chorioamnionitis and Management of Asymptomatic Infants ≥ 35 Weeks Without Empiric Antibiotics. *Pediatrics* 2017;140(1):e20162744.
 62. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, et al. Neurodevelopmental and Growth Impairment Among Extremely Low-Birth-Weight Infants With Neonatal Infection. *JAMA* 2004;292(19):2357-65.
 63. Cantey JB, Baird SD. Ending the Culture of Culture-Negative Sepsis in the Neonatal ICU. *Pediatrics*. 2017;140(4):e20170044.
 64. Rand KM, Austin NC, Inder TE, et al. Neonatal infection and later neurodevelopmental risk in the very preterm infant. *J Pediatr* 2016;170:97-104.
 65. Carr D, Barnes EH, Gordon A, et al. Effect of antibiotic use on antimicrobial antibiotic resistance and late-onset neonatal infections over 25 years in an Australian tertiary neonatal unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017;102(3):F244-50.
 66. Kronman MP, Gerber JS, Prasad PA, et al. Variation in antibiotic use for children hospitalized with inflammatory bowel disease exacerbation: A multicenter validation study. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2012;1(4):306-13.
 67. Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, et al. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics* 2012;130(4):e794-803.
 68. Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109(11):1728-38.
 69. Olén O, Askling J, Sachs MC, et al. Childhood onset inflammatory bowel disease and risk of cancer: a Swedish nationwide cohort study 1964-2014. *BMJ* 2017;358:j3951.
 70. De Cristófano A. Uso adecuado de antibióticos en neonatología. Editorial Médica Panamericana. PRONEO, ciclo 11, Módulo 4, 2011. Págs.11-36.
 71. Ceriani Cernadas JM. Los perjuicios a corto y largo plazo de la inadecuada indicación de antibióticos en la infancia y adolescencia. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):306-7.