

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACION DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



FRECUENCIA DE SEPSIS EN RECIÉN NACIDOS PRETERMINO CON
RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS ENTRE 18 Y 48 HORAS.
HOSPITAL GENERAL DE ECATEPEC. “DR. JOSÉ MARÍA RODRÍGUEZ”

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD EN
PEDIATRIA

PRESENTA:

M.C. RUBI PAOLA BERNAL MARTÍNEZ

DIRECTOR DE TESIS:

E. EN P. OBDULIO BOLAÑOS ESCUDERO

REVISORES DE TESIS:

M. EN C.S. LUIS GUILLERMO DE HOYOS MARTÍNEZ

M. EN C. S. MARIA DEL CARMEN FUENTES CUEVAS

E. EN P. NERI ALTAGRACIA YAPOR

E. EN P. FRANCISCO LEYVA LOPEZ

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO, 2013

FRECUENCIA DE SEPSIS EN RECIEN NACIDOS PRETERMINO CON RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS ENTRE 18 Y 48 HORAS.

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| 1. Antecedentes..... | 6 |
| 1.1 Sepsis neonatal..... | 6 |
| 1.1.1 Sepsis neonatal temprana..... | 7 |
| 1.1.2 Sepsis neonatal tardía..... | 7 |
| 1.1.3 Clasificación de sepsis según la severidad..... | 8 |
| 1.1.4 Rutas de infección del recién nacido..... | 9 |
| 1.1.5 Fisiopatología | 10 |
| 1.1.6 Diagnóstico..... | 11 |
| 1.1.7 Tratamiento..... | 12 |
| 1.1.8 Pronóstico | 12 |
| 1.2 Membranas ovulares como medio de protección y ruptura prematura de membranas | 12 |
| 1.2.1 Complicaciones fetales | 13 |
| 1.3 Recién nacido pretérmino con antecedente de ruptura prematura de membranas | 15 |
| 2. Planteamiento del problema | 18 |
| 3. Justificación | 19 |
| 4. Objetivos | 20 |
| 4.1 General..... | 20 |
| 4.2 Específicos..... | 20 |
| 5. Metodología | 21 |
| 5.1 Diseño del estudio | 21 |
| 5.2 Operación de variables | 21 |
| 6. Universo de trabajo y muestra | 22 |
| 6.1 Población de estudio..... | 22 |
| 6.2 Muestra..... | 22 |

| | |
|--|-----------|
| 7. Criterios de selección..... | 22 |
| 7.1 Criterios de inclusión..... | 22 |
| 7.2 Criterios de exclusión..... | 22 |
| 7.3 Criterios de eliminación..... | 22 |
| 8. Desarrollo del proyecto..... | 23 |
| 9. Diseño de análisis..... | 23 |
| 10. Implicaciones éticas..... | 23 |
| 11. Organización..... | 23 |
| 12. Presupuesto y financiamiento..... | 23 |
| 13. Resultados..... | 24 |
| 14. Discusión y análisis..... | 34 |
| 15. Conclusiones..... | 36 |
| 16. Referencias..... | 37 |

RESUMEN

Sepsis neonatal es el síndrome clínico sistémico caracterizado por la presencia de respuesta inflamatoria sistémica frente a la infección, que se confirma al aislarse en un cultivo de cualquier líquido corporal, bacterias, hongos o virus. Se estima que 30 a 40% de las muertes en niños recién nacidos es por infecciones, y la frecuencia de sepsis en niños atendidos en las Unidades de Terapia Intensiva neonatal varía entre 18 a 30%, con una mortalidad de hasta 33%. Uno de los factores asociados a sepsis con mucha frecuencia es la ruptura prematura de membranas. Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo. Con el fin de determinar la frecuencia sepsis en recién nacidos pretérmino con antecedente de ruptura prematura de membranas. En el Hospital General Ecatepec "Dr. José María Rodríguez". Se estudiaron 150 recién nacidos pretérmino con ruptura prematura de membranas entre 18 y 48 horas, de los cuales 56% (84) presentaron sepsis, siendo el agente causal más frecuente *klebsiella spp* con un 30%, con un tiempo promedio de ruptura prematura de membranas de 32.5 horas. La presencia de sepsis dentro de la unidad se encontró por arriba de lo reportado a nivel mundial.

Palabras clave: ruptura prematura de membranas, pretérmino, sepsis.

Abstract

Neonatal Sepsis is the systemic clinical syndrome characterized by the presence of front systemic inflammatory response to infection, which is confirmed to be insulated in a crop of any body fluid, bacteria, fungi or viruses. It is estimated to be 30-40% of deaths in newborns from infections, and the frequency of sepsis in children cared for in the neonatal intensive care units varies between 18 to 30%, with a mortality of up to 33%. One of the factors associated with sepsis most often is the premature rupture of membranes. A retrospective, observational, cross-sectional and descriptive study was performed. In order to determine how often a sepsis in preterm premature rupture of membranes history. In the Ecatepec General Hospital "Dr. José Maria Rodriguez". 150 Newborns were studied preterm labor with premature rupture of membranes between 18 and 48 hours, of which 56% (84) were sepsis, being the causative agent frequently *klebsiella spp.* with 30%, with an average time of premature rupture of membranes of 32.5 hours. The presence of sepsis in the Unit found above what was reported around the world.

Key words: premature rupture of membranes, preterm labor, sepsis.

1. ANTECEDENTES

1.1 Sepsis neonatal.

Se denomina sepsis neonatal al síndrome clínico sistémico caracterizado por la presencia de respuesta inflamatoria sistémica frente a la infección, que se confirma al aislarse en un cultivo de cualquier líquido corporal, bacterias, hongos o virus (1,2). Un hecho importante de esta terminología dada por el consenso del colegio americano de medicina en el 2011, es que reconoce el rol fundamental que la inflamación sistémica juega en la sepsis(1).

La sepsis neonatal es causa importante de la morbilidad y mortalidad en los recién nacidos, de acuerdo a estudios realizados por el Centro de Control de Enfermedades en Norteamérica se presenta aproximadamente como la decimotercera causa de muerte y la decima causa en el resto del continente (1,3).

Se estima que 30 a 40% de las muertes en niños recién nacidos es por infecciones y que la frecuencia de sepsis en niños atendidos en las Unidades de Terapia Intensiva Neonatal varía entre 18 a 30%. Su morbilidad oscila entre 1 – 10 por cada 1000 nacidos vivos. La mortalidad global es de 33% con variaciones de 13.5% hasta 65% (4,5). En nuestro país se describen tasas de mortalidad de 10 a 15 por cada 1000 nacidos vivos y representa la tercera causa de muerte en este grupo de edad (3).

La presencia de esta patología infecciosa se ve favorecida por múltiples factores de riesgo provenientes tanto de la madre como del recién nacido; entre los que se pueden mencionar ruptura prematura de membranas, exposición a microorganismos del tracto genital materno, trabajo de parto prolongado, trauma obstétrico, prematurez, bajo peso al nacer, inmadurez del sistema inmune, procedimientos invasivos dentro de la unidades de cuidados intensivos (5,6).

Su presentación en tiempo se clasifica en: Sepsis temprana, aquella que se presenta durante los siete primeros días después del nacimiento y sepsis tardía, la que se presenta después del séptimo día del nacimiento.

Se encuentra como principales factores de riesgo para sepsis neonatal temprana la prematurez, bajo peso al nacer además de los antecedentes de ruptura prematura de membranas, exposición a microorganismos del tracto vaginal y corioamnióitis (4,5).

La sepsis y sus secuelas se manifiestan como estadios progresivos de un mismo proceso en la cual esta respuesta sistémica puede generar una reacción inflamatoria generalizada en órganos distantes a la lesión inicial y eventualmente inducir disfunción multiorganica. El riesgo de desarrollar sepsis se debe en parte a la mayor vulnerabilidad de las barreras naturales y en parte al compromiso del sistema inmune (7,8).

1.1.1 Sepsis neonatal temprana.

Se presenta dentro de los siete primeros días después del nacimiento. Los factores de riesgos más importantes están relacionados con el período de pre y perinatal; donde la ruptura prematura de membranas, corioamnióitis, parto instrumentado, prolongado, prematurez extrema, peso bajo y asfixia perinatal, son factores de riesgo importantes para este tipo de sepsis (7,10).

En cuanto a los agentes etiológicos más frecuentes son: estreptococo beta hemolítico del grupo b, Escherichia coli y listeria monocytogenes. Además se han encontrado otros agentes de la flora vaginal como estreptococo beta hemolítico del grupo A y D, estreptococo viridans, stafilococo aureus y epidermidis, estreptococo pneumoniae, haemophilus, pseudomonas aeruginosa, especies de klebsiella y enterobacter, otros gérmenes atípicos que son causales de infecciones como TORCHS (7,9,10).

1.1.2 Sepsis neonatal tardía.

En la infección neonatal tardía los síntomas aparecen en la segunda semana de vida o incluso después. El agente etiológico puede no proceder de la madre; de hecho, el origen más frecuente es nosocomial, siendo la vía respiratoria, el tubo digestivo y los catéteres vasculares, las puertas de entrada de la infección. Entre los agentes causales se encuentran S. aureus, Ps. Aeruginosa y Enterococcus faecalis y K. pneumoniae (9,10).

1.1.3 Clasificación de sepsis según la severidad.

Las definiciones relacionadas con los nuevos conceptos fisiopatológicos sobre sepsis, en recién nacido al igual que en los pacientes adultos y pediátricos en general tiene una gran utilidad en cuanto al manejo y al pronóstico de los paciente (12).

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)

Es la respuesta inflamatoria frente a la infección de diversos agentes. La respuesta se manifiesta por dos o más de las siguientes condiciones.

Temperatura mayor de 37.5 o menor de 36 grados centígrados.

Frecuencia cardíaca mayor del 140 latidos por minuto.

Frecuencia respiratoria mayor de 60 respiraciones por minuto.

Recuento leucocitario anormal para la edad del recién nacido: Leucocitosis o leucopenia.

Conteo de células inmaduras mayor del 10% del total de leucocitos.

Sepsis

Es definida por las manifestaciones incluidas en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica más un cultivo positivo de cualquier líquido corporal normalmente estéril o por evidencia clínica.

Sepsis severa

Sepsis asociada a disfunción de órganos, con hipotensión o hipoperfusión menor de una hora, que responde al manejo con líquidos intravenosos.

Las anormalidades de la hipoperfusión incluyen: acidosis láctica (lactato venoso mayor de 20 mg por decilitro) PaO₂ / FIO₂ menor o igual al 175, oliguria, diuresis menor de 0.5ml/ kg /h, retardo en el llenado capilar mayor de 3 segundos y alteraciones en el estado mental que en el recién nacido se caracteriza por irritabilidad o hipotonía.

Shock séptico

Sepsis severa con persistencia de más de una hora de hipoperfusión o hipotensión a pesar de una adecuada reanimación con líquidos y que requiere el uso de inotrópicos.

Síndrome de disfunción de múltiples órganos

Es definida como la falla de dos o más órganos (falla hepática, falla renal, coagulación intravascular diseminada, alteración del estado mental, síndrome de falla pulmonar aguda) en un paciente críticamente enfermo en el cual la homeostasis no puede ser mantenida sin una intervención intensiva y cuya mortalidad está por encima del 50%.

1.1.4 Rutas de infección del recién nacido.

Según el mecanismo de transmisión se diferencian dos tipos de infección, de transmisión vertical y de transmisión horizontal (11,12).

La sepsis de transmisión vertical es causada por microorganismos localizados en el canal vaginal materno, produciéndose el contagio por vía ascendente al final de la gestación, o por contacto en el momento del parto (12).

La clínica suele iniciarse en las primeras 72 horas de vida, con frecuencia en forma de enfermedad sobreaguda y habitualmente es posible constatar la existencia de complicaciones obstétricas que se consideran factores riesgo de infección bacteriana fetal (12).

La tasa de mortalidad oscila entre el 10-30%. Clásicamente estas infecciones se conocen como sepsis de comienzo precoz entendiéndose por tales las infecciones que comienzan antes de los 3 ó 7 días de vida según diferentes autores (11,12).

La sepsis de transmisión horizontal es producida por microorganismos procedentes del entorno hospitalario, sobre todo en las unidades de cuidados intensivos neonatales, que colonizan al neonato por contacto del personal sanitario (manos contaminadas) o a partir de material contaminado. La clínica se inicia después de las 72 horas de vida, aunque puede comenzar antes, y siempre se constata algún factor riesgo relacionado con el empleo de procedimientos invasivos de diagnóstico y tratamiento (12,13).

1.1.5 Fisiopatología.

Consideraciones inmunológicas especiales del recién nacido

Los recién nacidos tanto a término y prematuros tienen alteraciones en los mecanismos de defensa inmunes y no inmunes que los hacen más susceptibles a las infecciones en comparación a los demás grupos de edades (14,15).

Tienen alteraciones en el mecanismo de defensa no inmune como la piel, la mucosa y la flora bacteriana.

Alteraciones en los mecanismos de defensa inmune inespecíficos como, deficiencia en el complemento, fibronectina, que son sustancias fundamentales en el proceso de muerte bacteriana (15).

Deficiencia cualitativa y cuantitativa de macrófagos y fagocitos.

Tienen además, deficiencia en los mecanismos de defensa inmune específico dado por los linfocitos T y B y los diferentes tipos de inmunoglobulinas, sustancias básicas en el proceso de opsonización, quimiotaxis y posterior muerte bacteriana por el macrófago y polimorfonuclear (15,16).

Es básico entender que el recién prematuro carece de los niveles adecuados de inmunoglobulina G en sus cuatro subclases, ya que ésta atraviesa la placenta sólo a partir de la semana 28 adquiriendo niveles adecuados de protección en el recién nacido a término. Los otros tipos de inmunoglobulina no atraviesan la placenta y los niveles en el momento del nacimiento reflejan producción del feto y del recién nacido a estímulos de tipo infeccioso (15,16).

El polimorfonuclear del recién nacido con sepsis tiene las siguientes alteraciones: Recuento disminuido en la médula, tendencia a la neutropenia, alteraciones en la quimiotaxis, alteraciones en la fagocitosis, alteraciones en el metabolismo oxidativo, tendencia a la marginación y adhesión al endotelio vascular, tendencia al secuestro pulmonar, incapacidad en la muerte bacteriana (15,16).

Entidades clínicas que afectan el conteo de neutrófilos en el recién nacido: Hipertensión materna, asfixia perinatal, hemorragia peri ventricular, enfermedad hemolítica, neumotórax, cirugías (15,16).

1.1.6 Diagnóstico.

Lo más importante en sepsis neonatal para el diagnóstico temprano es reunir los factores de riesgo, tener una buena experiencia clínica en el manejo del neonato y un conocimiento adecuado en los exámenes de laboratorio a solicitar (15,16). Como:

Biometría hemática: Resaltando lo importante de la toma en forma dinámica en el tiempo y sus variaciones de acuerdo a la edad post-natal del recién nacido. Analizando la presencia de neutropenia, neutrofilia, trombocitopenia, leucocitosis, leucopenia, formas inmaduras.

Hemocultivo: Considerar un solo hemocultivo para diagnóstico de sepsis temprana pues los gérmenes son típicamente patógenos. En sepsis tardía dos o más hemocultivos incluido uno a través del catéter, pues algunos de los gérmenes pueden ser contaminantes como en el caso de los bacteroides y estafilococo coagulosa negativo.

Punción lumbar: Siempre realizar punción lumbar en todo recién nacido con hemocultivo positivo, con diagnóstico de sepsis tardía o temprana con alta sospecha clínica de meningitis.

Urocultivo: Siempre realizarlo en sepsis tardía, preferiblemente con sonda urinaria o por punción supra púbica.

Aspirado gástrico: Dentro de las primeras seis horas después del nacimiento, cuando tengamos el antecedente de ruptura prematura de membranas más corioamniotitis y se esté sospechando infección por hongos.

Aspirado traqueal: Cuando tengamos diagnóstico de sepsis tardía más neumonía asociada al ventilador con alta sospecha de un germen resistente u hongos.

Biopsia de tejidos: En algunos casos especiales como por ejemplo enterocolitis necrozante en estadio III que haya intervención quirúrgica.

Proteína C reactiva: Importante para algunos autores de poca utilidad para otros. Considero importante en el seguimiento del manejo con antibióticos. (Mayor a 10mg/dl)

Procalcitonina: Un nuevo marcador de sepsis de etiología bacteriana, de uso en Europa con muy poca experiencia en nuestro medio y muy específico para infecciones bacterianas.

Interleucinas: Medición de interleucina 1, 6, 8 y TNF. (Mayor de 70pg/dl) poco utilizadas en nuestro medio.

1.1.7 Tratamiento.

Se requiere del diagnóstico temprano, para otorgar al neonato las medidas de soporte cardiovascular, respiratorio y terapia antimicrobiana necesaria o en ocasiones procedimiento quirúrgico si así se requiere, no debe pasarse por alto que el tratamiento debe de ser integral; cuidado los requerimientos líquidos y calóricos, así como atender los problemas de la patología propia del neonato. Sobre todo en caso del prematuro. Como serían las alteraciones metabólicas, del equilibrio ácido – base, manifestaciones de sangrado, etc (16).

1.1.8 Pronóstico.

Entre más rápido se realiza el diagnóstico y se inicia el tratamiento el pronóstico del recién nacido será mejor. Se ha demostrado en caso de infección intrauterina y ruptura prematura de membranas el manejo adecuado de la madre influirá en un mejor pronóstico para el recién nacido; además de el adecuado manejo de vías venosas, cánulas y aspiradores entre otras cosas (16).

Por lo que el realizar estudios dentro de las salas de neonatología y de cuidados intensivos neonatales para realizar algoritmos de diagnóstico y manejo lograra disminuir la morbilidad y mortalidad del recién nacido ya sea la patología (16).

1.2 Membranas ovulares como medio de protección y ruptura prematura de membranas

El embrión humano desarrolla durante el embarazo tejidos extraembrionarios accesorios que incluyen a la placenta y a las membranas corioamnióticas, que en conjunto proveen al producto de diferentes mecanismos de intercambio, protección y control de las relaciones con su medio ambiente (17,19).

Las membranas corioamnióticas delimitan la cavidad amniótica y están constituidas por dos capas histológicamente adosadas, denominadas amnios y corion, cada una de las cuales está formada por diferentes tipos celulares embebidos en una prominente matriz extracelular, cuyo principal componente es el colágeno, de la cual derivan su fuerza y elasticidad (17,18).

Las membranas corioamnióticas son una identidad anatómica sumamente compleja y dinámica que secretan diferentes sustancias hacia el líquido amniótico y son capaces de responder a diferentes señales bioquímicas provenientes tanto del producto como de la madre. Uno de los eventos que caracteriza a las etapas tardías del trabajo de parto normal es la ruptura de las membranas, que junto con las contracciones uterinas y la dilatación del cuello del cérvix, preceden a la expulsión del producto (17-19).

En la mayoría de los partos, las membranas permanecen íntegras hasta que el cuello uterino desarrolla dilatación avanzada, sin embargo, en algunas mujeres la ruptura de estas estructuras se presenta en ausencia de todos los demás eventos que caracterizan el trabajo de parto, situación que se denomina ruptura prematura de membranas.

La ruptura de membranas puede resultar de una infección cérvicovaginal o intrauterina. La infección bacteriana, directa o indirectamente (vía mediadores de la respuesta inflamatoria), puede inducir la liberación de proteasas, colagenasas y elastasas, que rompen las membranas ovulares. Los gérmenes pueden alcanzar el líquido amniótico estando las membranas ovulares rotas o íntegras, pero el oligohidramnios favorece la colonización del líquido amniótico al deprimirse su actividad bacteriostática. La vía de infección puede ser ascendente, hematógena, ascendente y por medio de procedimientos invasivos, coriocentesis, transfusiones intrauterinas (17,19).

Diferentes autores han señalado que el líquido amniótico tiene actividad bacteriostática, la que se encuentra disminuida en pacientes con ruptura prematura de membranas, pudiendo constituir éste un factor primario predisponente a la colonización bacteriana. Se ha planteado que el líquido seminal disminuye la resistencia de las membranas por acción prostaglandínica, colagenolítica y por adhesión de bacterias al esperma que transportaría a los gérmenes a través del canal endocervical (17).

La presencia de ruptura prematura de membranas es una patología, la cual involucra tanto a la madre como al producto y puede ocasionar una diversidad de complicaciones que repercuten en la salud del recién nacido (21).

1.2.1 Complicaciones fetales

La prematuridad y la infección son las dos complicaciones fundamentales de la ruptura prematura de membranas en el feto y/o recién nacido. Ellas son responsables de casi el 100% de la mortalidad atribuible a la ruptura prematura. Problemas adicionales son la asfixia, la hipoplasia pulmonar y las deformidades ortopédicas (17,21).

Síndrome de dificultad respiratoria

Es la causa más frecuente de mortalidad perinatal, en relación a ruptura prematura de membranas, en gestaciones por debajo de las 34 semanas. En nuestro medio se señala una incidencia de 18%.

La madurez del pulmón fetal puede evaluarse a través de la detección en el líquido amniótico de una relación lecitina/esfingomielina >2 , un test de Clements (+) y/o la presencia de fosfatidilglicerol. Esta última puede establecerse no sólo a través de líquido amniótico obtenido por aspiración transabdominal, sino también de líquido recolectado en vagina (rendimiento sobre 90%).

Infección neonatal

La infección neonatal ocurre entre el 1 y 25% de los casos de ruptura prematura de membranas. Se ha demostrado que existe una relación directa entre el período de latencia y la infección ovular (corioamniotitis clínica se correlaciona con infección neonatal) por arriba de las 34 semanas. En gestaciones >34 semanas, la primera causa de mortalidad perinatal es la infección. Por debajo de las 34 semanas no existe la asociación descrita entre período de latencia e infección ovular, a menos que se practique un tacto vaginal al ingreso.

La infección neonatal se manifiesta a través de neumonía, meningitis y/o sepsis. Los gérmenes aislados más frecuentemente en recién nacidos infectados son *Escherichia coli*, *Klebsiella* y *Streptococo grupo B* (*Streptococcus Agalactiae*).

Asfixia perinatal

La compresión del cordón secundaria al oligohidramnios, el desprendimiento prematuro de placenta normoinsera, las distocias de presentación y la propia infección materna y/o fetal, son elementos que contribuyen a elevar la incidencia de asfixia perinatal (10 a 50%) en las pacientes con ruptura prematura de membranas.

La monitorización electrónica de la frecuencia cardíaca fetal y el perfil biofísico están frecuentemente alterados en estos casos.

Hipoplasia pulmonar

Esta complicación es propia de aquellos embarazos en que la ruptura de membranas se produce antes de las 25 semanas de gestación y que cursan con oligohidramnios severo de larga evolución (mayor de 3 semanas). Es una complicación grave que se asocia a mortalidad perinatal de hasta 80%. El trastorno se caracteriza porque el pulmón fetal es incapaz de retener e intercambiar líquido amniótico. El examen ultrasonográfico muestra en los casos característicos una relación circunferencia torácica/circunferencia abdominal < 2 SD bajo el promedio.

Deformidades ortopédicas

Ellas constituyen parte de las anomalías propias de la "secuencia de oligohidramnios" o "secuencia de Potter". Estas anomalías incluyen hipoplasia pulmonar, facies típica y posiciones aberrantes de manos y pies, así como piernas curvadas, luxación de cadera y pie equino varo ("club-foot").

Otras complicaciones como persistencia de conducto arterioso, hemorragia interventricular y enterocolitis se han descrito por algunos autores como complicación asociada a ruptura de membranas.

1.3 Recién nacido pretérmino con antecedente de ruptura prematura de membranas.

La ruptura prematura de membranas (RPM) se define como la solución de continuidad espontánea de la membrana corioamniótica antes del inicio del trabajo de parto. Esta puede ocurrir en cualquier momento de la gestación, pero se asocia a mayor morbilidad cuando ocurre en el embarazo de pretérmino. Esto representa la condición asociada a un tercio de los partos prematuros (21).

La incidencia es variable sin embargo se observa entre un 14 a 22% de los embarazos. Siendo causa del 30% de los nacimientos pretérmino. No menos importante es la información del tiempo que transcurrió entre la ruptura prematura de membranas y el nacimiento, la ruptura de membranas representa una solución de continuidad en la barrera protectora del feto que en circunstancias normales evita el paso de los microorganismos a la cavidad uterina, al perderse puede ocasionar corioamnióitis e infección fetal por ingestión o aspiración pulmonar de líquido amniótico o bien por la vía hematógena. Es así como el riesgo de infección es mayor cuando el retraso del nacimiento va más de 18 horas (21).

La causa de la ruptura prematura de membranas es desconocida en la mayoría de los casos. Sin embargo, se han identificado varias condiciones predisponentes como (3): Alteración de las propiedades físicas de las membranas, infecciones repetidas de vías urinarias o vulvovaginitis, polihidramnios, embarazo gemelar, malformaciones uterinas entre otras (21,23).

Una de las complicaciones fetales cuasada por la ruptura prematura de membranas es la infección neonatal (21,25).

La incidencia de sepsis reportada va de 1 al 25% de los casos con ruptura prematura de membranas, sin embargo estas cifras oscilan dependiendo de algunos factores que van desde el país que reporta, hasta tiempo de ruptura, prematuridad, infecciones maternas, etc. Se ha encontrado informes en donde la frecuencia de sepsis en pacientes con ruptura prematura de membranas menor de 12 horas va desde 0.5% hasta 5% (17,21, 23).

Otros estudios en Latinoamérica en donde los recién nacidos con ruptura prematura de membranas mayor de 18 horas incrementa el riesgo un 2% y si estos son prematuros aumenta el riesgo de un 8 a 12%. Reportándose hasta un 65% de infección neonatal temprana en recién nacidos prematuros con ruptura mayor a 24 horas. Algunos otros estudios a nivel mundial consideran que el recién nacido pretérmino con ruptura prematura mayor a 18 horas más 2 factores de riesgo como son peso bajo o asfixia perinatal aumenta 25 veces el riesgo de sepsis neonatal temprana (21,23).

El manejo de estos pacientes debe ser previo al nacimiento y este dependerá de las condiciones del neonato tomando en cuenta la edad gestacional, el tiempo de evolución y las condiciones maternas.

Se requiere del diagnóstico temprano, para otorgar al neonato las medidas de soporte cardiovascular, respiratorio y terapia antimicrobiana necesaria o en ocasiones procedimiento quirúrgico si así se requiere, no debe pasarse por alto que el tratamiento debe de ser integral; cuidado los requerimientos líquidos y calóricos, así como atender los problemas de la patología propia del neonato. Sobre todo en caso del prematuro. Como serían las alteraciones metabólicas, del equilibrio ácido – base, manifestaciones de sangrado, etc (25,26).

Entre más rápido se realiza el diagnóstico y se inicia el tratamiento el pronóstico del recién nacido será mejor. Se ha demostrado en caso de infección intrauterina y ruptura prematura de membranas el manejo adecuado de la madre influirá en un mejor pronóstico para el recién nacido; además de el adecuado manejo de vías venosas, cánulas y aspiradores entre otras cosas (26,27).

Por lo que el realizar estudios dentro de las salas de neonatología y de cuidados intensivos neonatales para realizar algoritmos de diagnóstico y manejo lograra disminuir la morbilidad y mortalidad del recién nacido ya sea la patología (26,27).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Durante los últimos años los avances en el manejo de la patología materno fetal han permitido una mayor sobrevivencia de productos pretérmino, no obstante persisten patologías infecciosas que siguen siendo un problema de salud con repercusión en el recién nacido.

Se estima que 30 a 40% de las muertes en niños recién nacidos es por infecciones, y la frecuencia de sepsis en niños atendidos en las Unidades de Terapia Intensiva neonatal varía entre 18 a 30%, con una mortalidad de hasta 33%. Uno de los factores asociados a sepsis con mucha frecuencia es la ruptura prematura de membranas. En el Hospital General Ecatepec “Dr. José María Rodríguez” existe un alto número de ingresos a las salas de neonatología y cuidados intensivos neonatales de productos pretérmino con antecedente de ruptura prematura de membranas considerando que esta incrementa la morbilidad y mortalidad de estos pacientes.

No se cuenta con la información precisa sobre el número de recién nacidos que presentaron sepsis relacionada con el antecedente de ruptura prematura de membranas.

De ahí que surge el siguiente cuestionamiento:

¿Cuál es la frecuencia de sepsis en recién nacidos pretérmino con antecedente de ruptura prematura de membranas entre 18 y 48 horas?

3. JUSTIFICACIÓN

De acuerdo a estadísticas, en México, el 18% de las muertes en recién nacidos vivos la prematuridad y en el 5% la causa es sepsis neonatal. En el sistema de estadística nacional la prematuridad ocupa el 3.08% de las muertes. Por otro lado se reporta una mortalidad por la presencia de infección neonatal de 30 a 40%. La ruptura prematura de membranas incrementa el riesgo de sepsis hasta 25 veces, la mortalidad de los recién nacidos aumenta hasta un 65%. Esto representa un problema de salud importante con implicaciones sociales y económicas.

En el Hospital General Ecatepec “Dr. José María Rodríguez “, se reportan durante el periodo de estudio; 12 704 nacidos vivos de los cuales 435 fueron prematuros ocupando 3.4% del total de nacimientos cifra aproximada a estudios reportados en la literatura. De los cuales 200 cuentan con el antecedente de ruptura prematura de membranas, ocupando el 46% de los recién nacidos pretérmino, los cuales fueron ingresados a la sala de neonatología y cuidados intensivos neonatales.

Todas estas alteraciones, requieren asistencia médica inmediata interdisciplinaria por las diferentes especialidades involucradas como obstetricia y neonatología, además de la estancia en salas de neonatología y cuidados intensivos neonatales. Esto representa un problema social además del gasto que representa en asistencia médica.

Es importante conocer la frecuencia de sepsis en recién nacidos pretérmino con antecedente de ruptura prematura de membranas. Lo cual permitirá establecer la magnitud real en esta unidad hospitalaria de la sepsis y sus complicaciones para determinar acciones predictivas, preventivas durante la etapa del embarazo dichos datos servirán de antecedente para futuras investigaciones.

4. OBJETIVOS

4.1 General.

Determinar la frecuencia de sepsis en recién nacidos pretérmino con ruptura prematura de membranas.

4.2 Específicos.

Identificar la edad gestacional de los recién nacidos pretérmino con antecedente ruptura prematura de membranas.

Determinar el peso de los recién nacidos pretérmino con antecedente ruptura prematura de membranas.

Identificar la edad gestacional de los recién nacidos con antecedente de ruptura prematura de membranas, que presentaron sepsis.

Determinar el peso de los recién nacidos pretérmino con antecedente de ruptura prematura de membranas, que presentaron sepsis.

Identificar los gérmenes más frecuentes en los recién nacidos pretérmino con antecedente de ruptura prematura de membranas, que presentaron sepsis.

Identificar la mortalidad de los recién nacidos pretérmino con antecedente de ruptura prematura de membranas que presentaron sepsis.

5. METODOLOGÍA

5.1 Diseño del estudio.

Tipo de intervención: observacional.

Análisis: descriptivo.

Temporalidad: retrospectivo.

Método de observación: transversal.

5.2 Operación de variables.

Sepsis

-Definición operativa: respuesta inflamatoria sistémica, más germen aislado en hemocultivo.

-Tipo de variable: cualitativa.

-Medición: nominal.

-Unidad de medición: presente o ausente

Prematuro

-Definición operativa: recién nacido con edad gestacional menor o igual a 36.6 semanas de gestación por Capurro A.

-Tipo de variable: cualitativa.

-Medición: nominal.

-Unidad de medición: presente o ausente.

Ruptura prematura de membranas

-Definición operativa: salida de líquido amniótico a través de canal vaginal, antes del inicio de trabajo de parto y en cualquier momento de la gestación.

-Tipo de variable: cualitativa.

-Medición: nominal.

-Unidad de medición: presente o ausente.

6. UNIVERSO DE TRABAJO Y MUESTRA

6.1 Población de estudio.

Recién nacidos pretérmino con antecedente de ruptura prematura de membranas, nacidos en el Hospital General Ecatepec “Dr. JoséMaríaRodríguez” del 1 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2010.

6.2 Muestra.

No probabilística. Del total de casos que cumplen los criterios de selección y periodo determinado.

7. CRITERIOS DE SELECCIÓN

7.1 Criterios de inclusión:

Recién nacidos pretérmino, por Capurro A.
Recién nacidos con ruptura de membranas entre 18 y 48 horas.
Hemocultivo en las primeras 72 horas de vida.
Nacidos en la unidad hospitalaria.

7.2 Criterios de exclusión:

Recién nacidos de termino Capurro A
Recién nacidos con ruptura de membranas menor a 18 horas o mayor a 48 horas.
Nacidos fuera de la unidad hospitalaria
Hemocultivo negativo o sin germen aislado.
Defectos congénitos, asfixia perinatal, neumonía in útero, nacimientos distócicos.
Productos de embarazos con oligohidramnios.
Uso de antimicrobianos previo a la toma de cultivos.

7.3 Criterios de eliminación:

Expedientes incompletos.

8. DESARROLLO DEL PROYECTO

Se revisaron las listas de datos estadísticos se buscaron los expedientes clínicos de los recién nacidos que cumplieron con los criterios de selección, se aplicó instrumento de clasificación, se procesaron resultados y se realizó trabajo final.

9. DISEÑO DE ANÁLISIS

El análisis fue descriptivo utilizando medidas de resumen, tendencia central y dispersión.

10. IMPLICACIONES ÉTICAS

La investigación recibió la aprobación y opinión favorable del comité de ética del Hospital General de Ecatepec “Dr. José María Rodríguez”

La realización del estudio cumple con los códigos éticos establecidos en la Declaración de la 18 Asamblea médica mundial. Helsinki, Finlandia Junio 1964 y la 52 asamblea general Edimburgo Escocia Octubre del 2000, así como de la Norma Oficial Mexicana de la Secretaría de Salud en relación a investigación biomédica.

El presente estudio es una investigación con riesgo menor al mínimo de acuerdo a la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud Título 2º. De los aspectos éticos de investigación en seres humanos Capítulo Uno Art. 17.

11. ORGANIZACIÓN

El proyecto se realizó por un solo investigador con el apoyo en logística de asesores en la institución y colaboración en la facilitación de expedientes del personal de archivo del hospital.

12. PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO

Para este estudio no se cuenta con presupuesto institucional, es autofinanciado por el investigador.

13. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se reportaron 12 704 nacimientos de los cuales 435 fueron prematuros ocupando el 3.5% de los nacimientos (Ver grafico 1).

De los cuales 200 contaron con el antecedente de ruptura prematura de membranas siendo el 46% de los prematuros. De los anteriores 150 tuvieron ruptura prematura de membranas entre 18 y 48 horas (34%) (Vergrafico 2).

Los 150 recién nacidos de la muestra, el intervalo de edad gestacional fue de 27 a 36 semanas, con mayor frecuencia a la semana 30 con 13%, seguido de 31 y 36 semanas con 12% con una menor frecuencia 27 semanas con 4% (Ver grafico 3).

El peso en los recién nacidos fue de menor de 1000grs a mayor de 2500grs, con mayor frecuencia de 1500 – 2000grs con 38% (Ver tabla 1).

De los 150 recién nacidos, 84 presentaron sepsis neonatal temprana, con un total de 56% (Ver grafico 4).

De estos 29 fueron femeninos con un 35% y 55 masculinos con un 65% (Ver grafico 5).

De los 84 pacientes, la edad gestacional mas frecuente fue 30 semanas de gestación con 22% y de menor frecuencia 28 semanas con 3.5% (Ver grafico 6).

Como factor de riesgo para desarrollo de sepsis, de los 84 pacientes el 56% presentaron infección de vías urinarias y el 21% vulvovaginitis (Ver grafico 7).

La vía de nacimiento más frecuente fue la vía abdominal con 46 casos y 38 nacimientos vía vaginal (Ver grafico 8).

Con respecto al tiempo de ruptura prematura de membranas 44% de los recién nacidos que presentaron sepsis se encuentra entre las 24 y 36 horas. Seguidas de 12 a 24 horas con un 38% y de 36 a 48 horas el 33% (Ver grafico 9).

El peso de los recién nacidos prematuros con antecedente de ruptura prematura de membranas y sepsis se presentó con mayor frecuencia fue 1500 – 2000grs con un 34% y con menor frecuencia menor de 1000grs 4% (Ver tabla 2).

De los recién nacidos con ruptura prematura de membranas entre 18 y 48 horas, con presencia de sepsis, el 38% ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales y el 62% ingresaron a la sala de neonatología (Ver grafico 10).

Siendo el agente causal más frecuente klebsiella spp con el 30% y el menos frecuente estafilococo coagulasa negativo 3.5%.(Ver grafico 11).

Se presentaron 25 defunciones (30%) y egresaron de la unidad 59. (Ver grafico 12).



Gráfico 1. Fuente: expediente clínico.

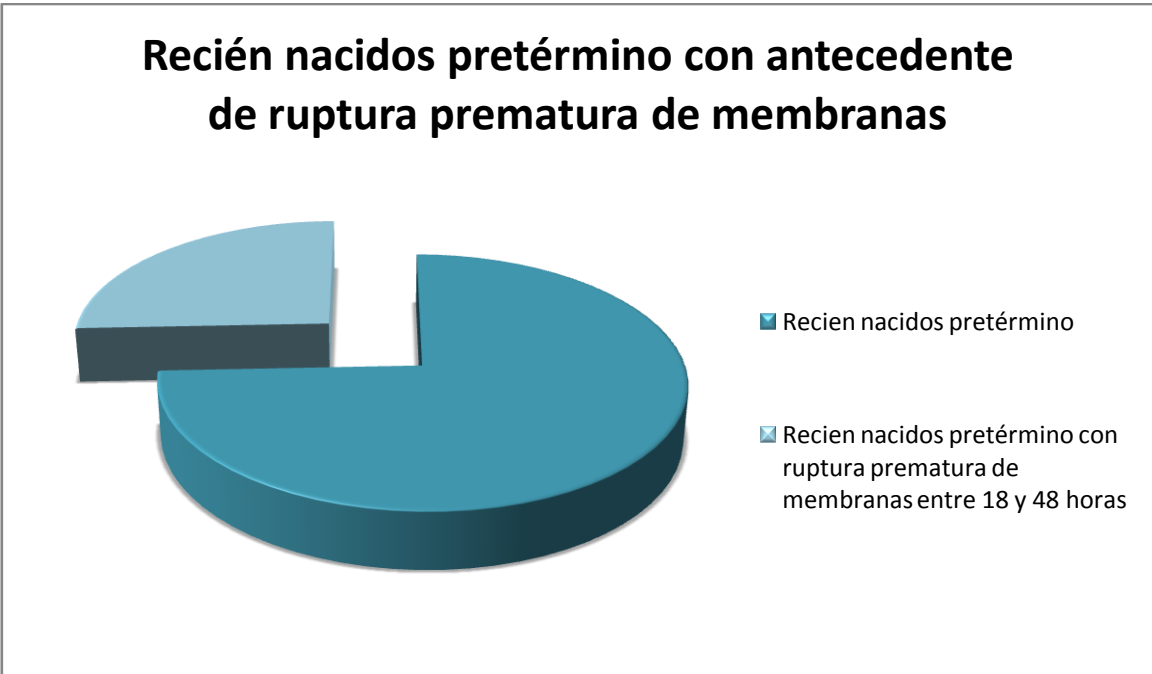
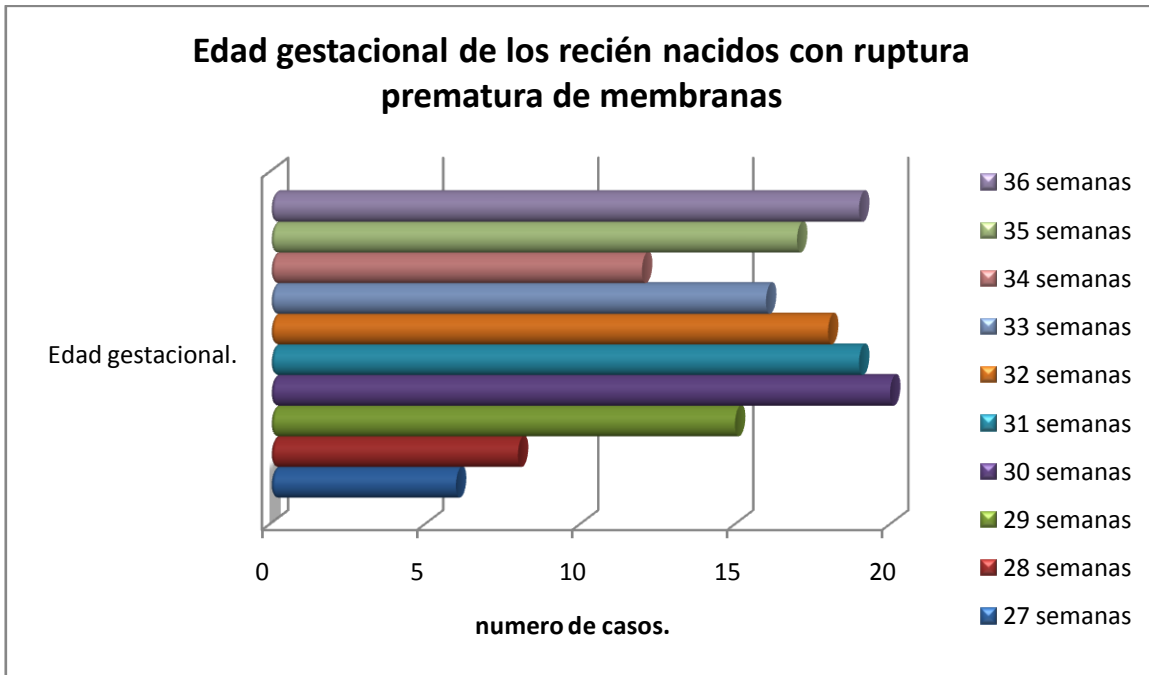


Gráfico 2. Fuente expediente clínico.



Gráfica 3. Fuente: expediente clínico.

Peso de los recién nacidos pretérmino con antecedente de ruptura prematura de membranas

| PESO | NUMERO DE PACIENTES | PORCENTAJE |
|----------------|---------------------|------------|
| >1000 GRS | 13 | 9% |
| 1000 – 1500GRS | 15 | 10% |
| 1500 – 2000GRS | 57 | 38% |
| 2000 – 2500GRS | 45 | 30% |
| < 2500GRS | 20 | 13% |

Tabla 1. Fuente: expediente clínico.

Recién nacidos pretérmino con antecedente de ruptura prematura de membranas (RPM) que presentaron sepsis

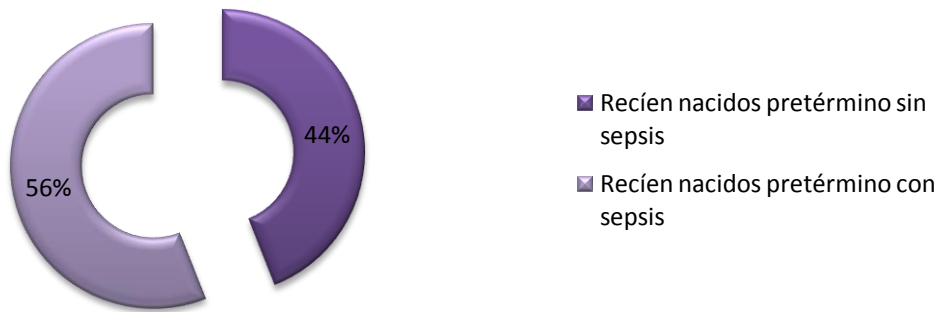


Gráfico 4. Fuente: expediente clínico.

Género de los recién nacidos pretérmino con antecedente de RPM y sepsis

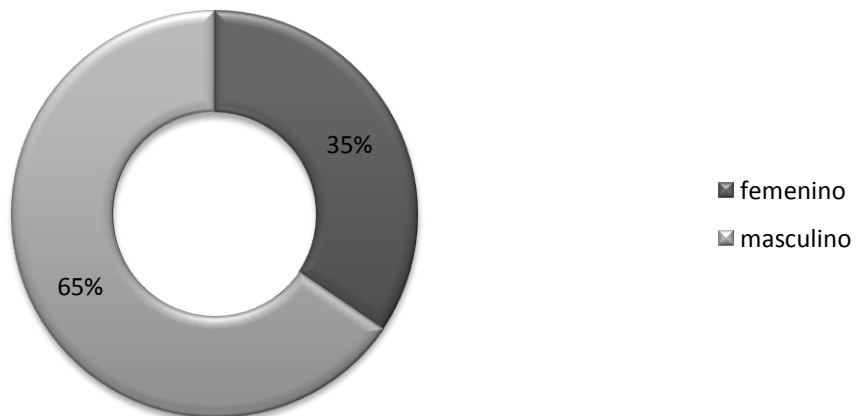


Gráfico 5. Fuente: expediente clínico.

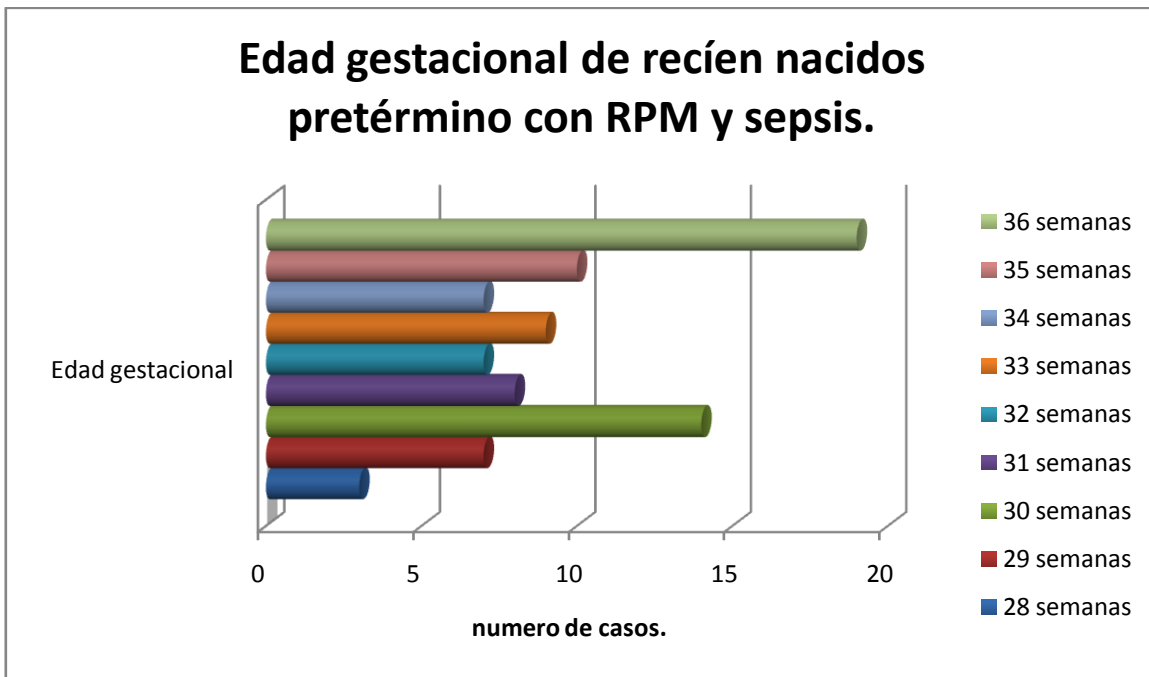


Gráfico 6. Fuente: expediente clínico.

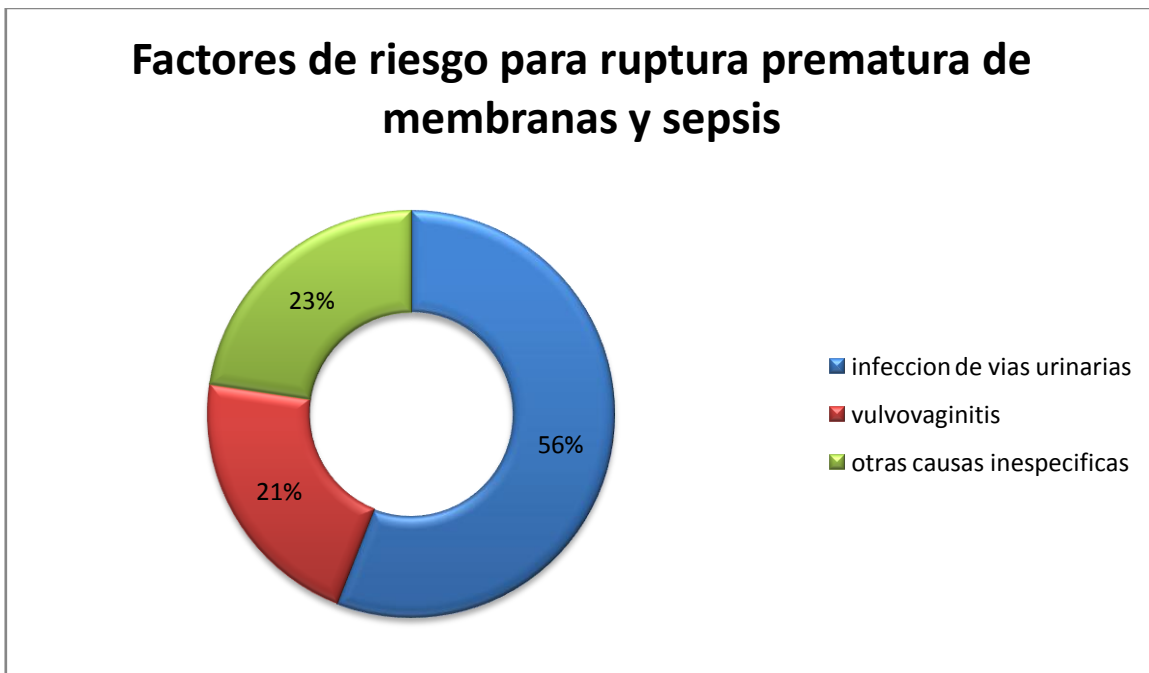


Gráfico 7. Fuente: expediente clínico

Via de nacimiento de los recién nacidos con antecedente de RPM y sepsis

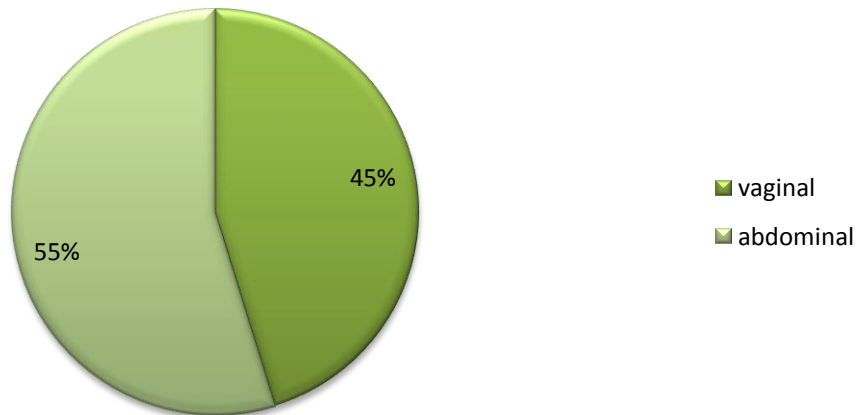


Gráfico 8. Fuente: expediente clínico.

Tiempo de ruptura prematura de membranas en los recién nacidos con sepsis

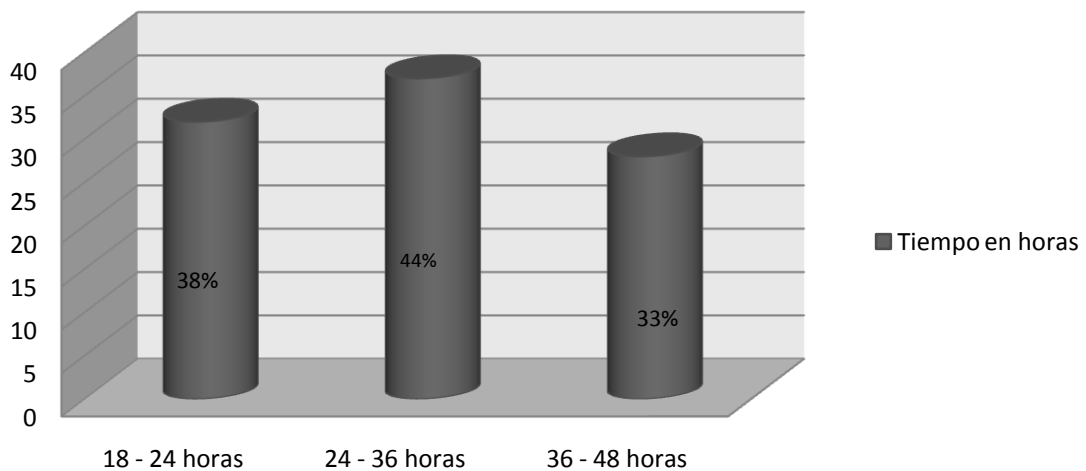


Gráfico 9. Fuente: expediente clínico.

| Peso de los recién nacidos pretérmino con antecedente de RPM y sepsis | | |
|---|-----------------|------------|
| PESO | NUMERO DE CASOS | PORCENTAJE |
| >1000GRS | 3 | 4% |
| 1000 – 1500GRS | 7 | 8% |
| 1500 – 2000GRS | 29 | 34% |
| 2000 – 2500GRS | 26 | 31% |
| <2500GRS | 19 | 23% |

Tabla 2. Fuente: expediente clínico.

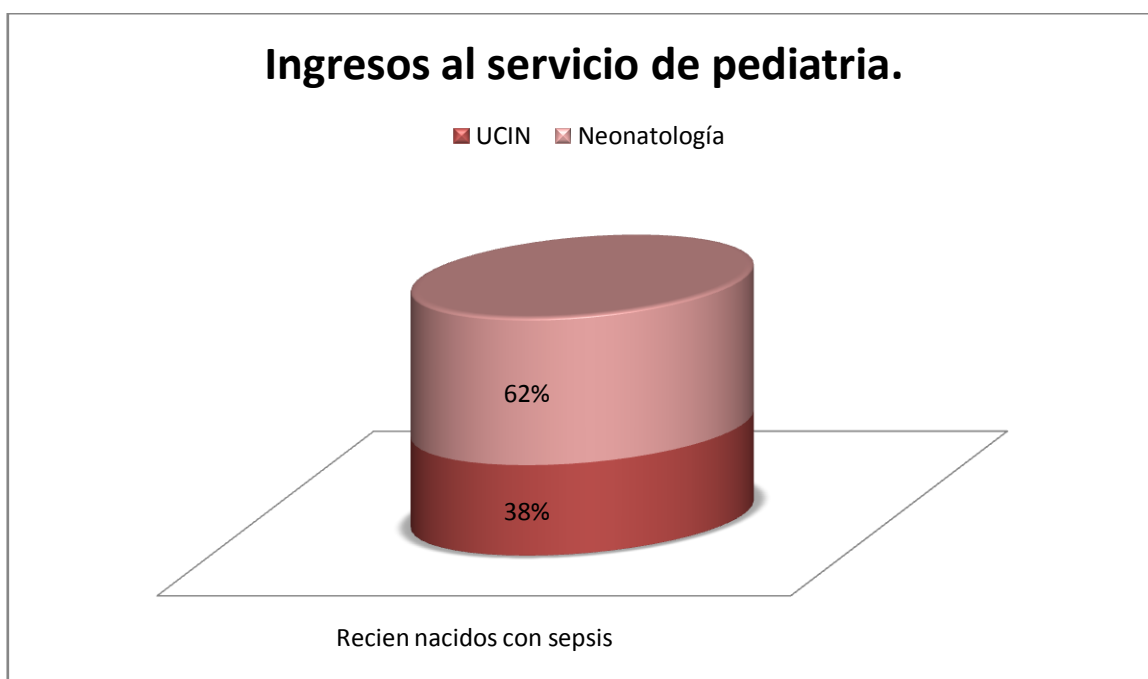


Gráfico 10. Fuente: expediente clínico.

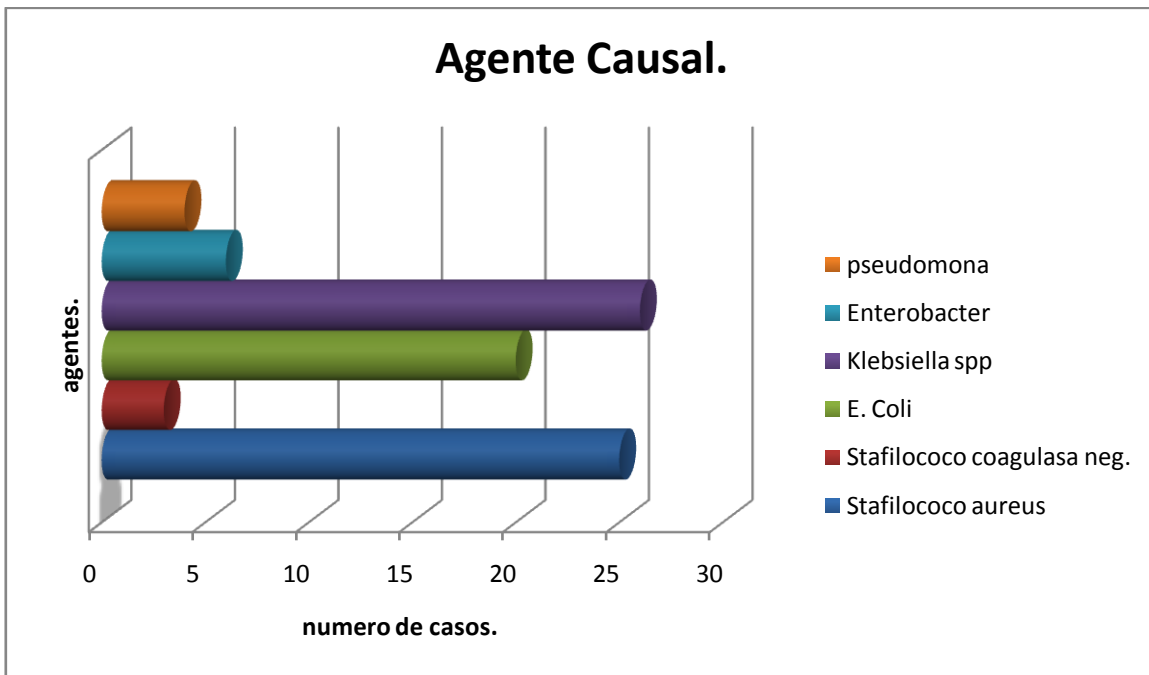


Gráfico 11. Fuente: expediente clínico.

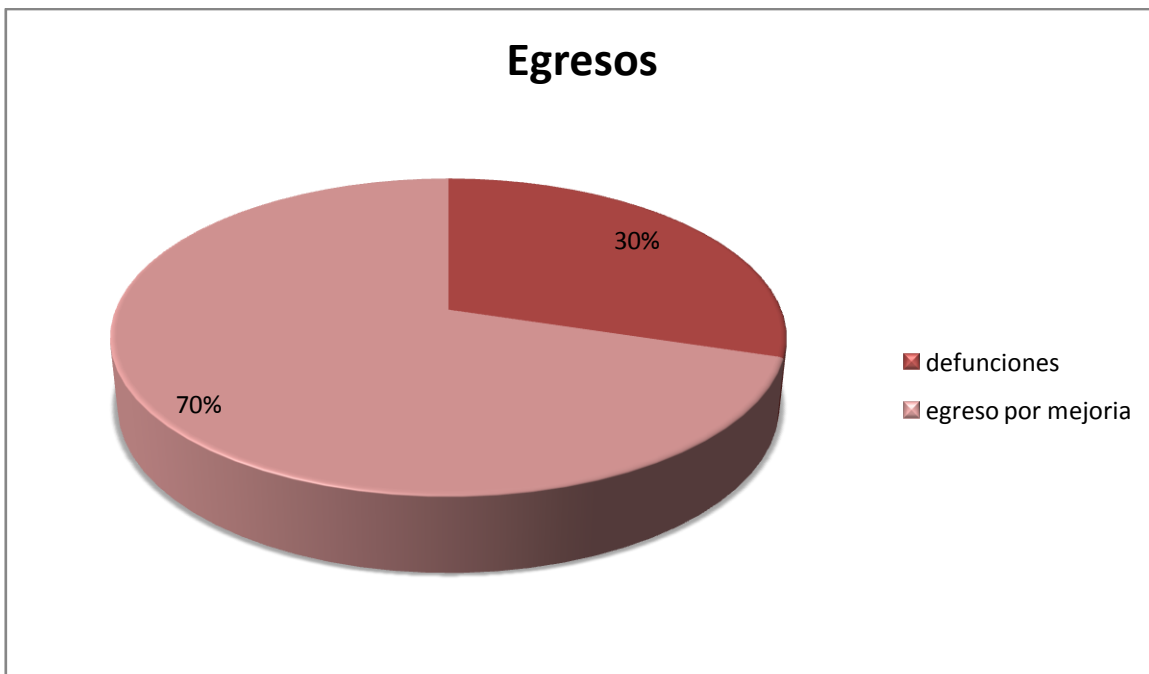


Gráfico 12. Fuente: expediente clínico.

14. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

En el periodo de estudio se reportaron 435 recién nacidos pretérmino ocupando el 3.5% del total de nacimientos cifras parecidas a las reportadas a nivel mundial. De estos el 45% presento el antecedente de ruptura prematura de membranas, cifra mayor a lo mencionado en estudios relacionados con un 30%.

150 de los recién nacidos pretérmino presentaron el antecedente de ruptura prematura de membranas entre 18 y 48 horas ocupando el 75% de los pacientes lo que demuestra que es el tiempo en horas más frecuente dentro de la unidad. Además si se consideran otros estudios en donde se menciona que después de 18 horas de ruptura de membranas incrementa el riesgo de sepsis un 8 a 12%.

A nivel mundial y nacional se reporta la presencia de sepsis hasta un 25% de los casos con ruptura prematura de membranas. Sin embargo estas cifras oscilan dependiendo de algunos factores de riesgo que van desde el país que reporta, tiempo de ruptura de membranas, prematurez e infecciones maternas. En Latinoamérica se realizo un estudio en donde se encontró que de los factores de riesgo antes mencionados sobre todo el tiempo de ruptura de membranas mayor de 18 horas y la prematurez incrementan el riesgo de sepsis de un 8 a 12%, reportándose la presencia de infección neonatal temprana, con un tiempo de ruptura mayor a 24 horas de 65%. En nuestro estudio se encontró un 54% (84) de recién nacidos pretérmino con presencia de sepsis cifras por arriba de lo reportado dentro del país. Tapia Garza y cols. Realizaron en el 2009 un estudio en el hospital universitario de Nuevo León, en donde reportan la edad materna, escolaridad, deficiencia en el control prenatal e infecciones durante este como principales factores de riesgo para infección neonatal y muerte en el recién nacidopretérmino reportándose hasta un 30% de sepsis neonatal temprana.

Considerando que la población de estudios es el 10.9% de la población del estado de México en donde se reportaron el 11.8% de los nacimientos del estado (39,884), que solo 10.5% tienen algún servicio de salud, que la edad promedio del primer embarazo es de 19 años y que de estas la escolaridad promedio es secundaria con un 11%, que existe un alto número de inmigración de otros estados como Guerrero, Chiapas, Oaxaca. Todo esto pudiese ser el factor de riesgo para el alto número de presencia de sepsis.

En algunos estudios se reporto el peso por debajo de 1500grs como factor de riesgo para presencia de sepsis, en nuestro estudio el peso de los recién nacidos que presentaron sepsis fue de 1500 a 2000grs peso mayor a lo reportado sin embargo tomamos en cuenta que se agrega el antecedente de ruptura prematura de membranas como factor de riesgo en donde el peso no es un condicionante para sepsis.

Además los recién nacidos dentro del estudio presentaron un peso adecuado para la edad gestacional, que en comparación a otros estudios en donde se reporta la presencia de sepsis en recién nacidos con peso bajo.

El 45% de los nacimientos fueron vía vaginal cifra mayor a la encontrada en donde se reporta solo un 30% de estos, refiriendo que los nacimientos por vía vaginal aumenta las complicaciones en el recién nacido prematuro incrementando hasta 10% la morbilidad y mortalidad neonatal.

En diversos protocolos y estudios sobre morbilidad y mortalidad del recién nacidos se reporta mayor frecuencia de complicaciones en los recién nacidos de sexo masculino. En nuestro estudio el 65% de ingresos fueron hombres cifras relacionadas a las reportadas.

La edad gestacional mas frecuente fue 30 semanas con un 22% y con menor frecuencia 28 semanas 3.5%, si tomamos en cuenta que el 70% de la amenazas de parto pretérmino por ruptura prematura de membranas ocurren en el segundo trimestre del embarazo, la relación de la edad gestacional dentro del estudio corresponde a las reportadas. En donde mayor prematurez mayor riesgo de sepsis y muerte.

La toma de hemocultivo se realizo dentro de los primeros 3 días de vida. El agente causal más frecuente dentro del estudio fue klebsiella spp con un 30% correspondiente el grupo de gramnegativos, grupo que se reporta como etiología de mayor frecuencia en estudios a nivel mundial.

Ya antesmencionado que entre mayor es el tiempo de ruptura prematura de membranas, mayor el riesgo de sepsis. En otros estudios, pacientes con ruptura prematura mayor de 18 horas incrementa hasta 12% el riesgo de sepsis y en caso de ruptura mayor a 24 horas se reporto hasta 65% de recién nacidos con sepsis, en nuestro estudio el tiempo con mayor frecuencia fue de 24 a 36 horas con 44% lo que podemos relacionar con el alto número de presencia de sepsis.

Se encontró que el 58% de las madres presentaron infección de vías urinarias y vulvovaginitis durante las últimas semanas de gestación antes del nacimiento, aunque este no fue motivo de estudio la presencia de infección es una de las causas más frecuentes de ruptura prematura de membranas.

Además se encontró que 1 de 3 recién nacidos prematuros con antecedentes de ruptura prematura de membranas que presentan sepsis fallecieron, de estos el 45% su edad gestacional fue 28 y 31 semanas. La literatura reporta hasta un 50% de defunciones para esta edad. Sin embargo esto se relaciona con la comorbilidad propia del grupo etario.

A los pacientes egresados por mejoría 70%, se dio seguimiento por parte de la consulta externa por lo que no conocemos las posibles complicaciones tardías relacionadas con sepsis neonatal temprana y prematurez, ya que no fueron motivo del estudio.

15. CONCLUSIONES

Ya existentes programas de control prenatal establecidos en normas oficiales hacer énfasis en detección de infecciones en el embarazo como son vulvovaginitis e infecciones de vías urinarias, para realizar un tratamiento oportuno, con fin de disminuir complicaciones pre y postnatales como son la ruptura prematura de membranas y prematurez.

Establecer el manejo adecuado para las madres con ruptura prematura de membranas desde su ingreso como son manejo antimicrobiano, uso de maduradores pulmonares, decidir vía de nacimiento e informar a la unidad pediátrica sobre la llegada del paciente con fin de contar con lo necesario previo al nacimiento.

La presencia de sepsis dentro de nuestra unidad se encontró por arriba de cifras mencionadas en otros estudios, la causa más probable de esto puede ser desde la escolaridad baja, la edad materna de la primera gesta, el pobre control prenatal, la presencia de infecciones no tratadas, antecedente de ruptura prematura de membranas mayor a 24 horas, nacimientos prematuros. Todos estos factores para desarrollo de infección neonatal temprana.

Mejorar esta situación disminuirá la morbilidad y mortalidad dentro de las salas de neonatología y cuidados intensivos neonatales de nuestra unidad, ya que estos son un problema de salud los cuales se pueden evitar.

16. REFERENCIAS

1. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric crit care med* 2008; 6:2-8.
2. Haque KN, Definitions of bloodstream infection in newborn. *Pediatric crit care med* 2008; 6; S45-9.
3. Jasso GL et al. *Neonatología practica. 6ta ed. El manual moderno. México* 2008.
4. Laila Abdel, Luisana Alonso, Neyimar Arraiz, Yerardith Ascanio, Harold Guevara, Rosa Cardoso, Magaly Ortunio, et al. Factores de riesgo para sepsis neonatal de inicio temprano en recién nacidos de madres adolescentes, *informe medico* 2008; 10 (10).
5. Machado CJ, Hill K. Maternal, neonatal and community factors influencing neonatal mortality in Brazil. *J BiosocSci* 2009; 37 (2): 193 – 208.
6. Norma oficial mexicana: NOM- 034-SSA2-2002, para la prevención y control de defectos al nacimiento.
7. Rodríguez – Alarcón Gómez J, Melchor Marcos JC. La patología asociada al proceso del parto. En Delgado Rubio A. coord. *Protocolos, diagnostico y terapéuticas de neonatología en pediatría. Madrid: asociación Española de pediatría* 2009 p. 161 – 168.
8. Romero R, Chaiworapongsa T, Espinoza J. Micronutrients and intrauterine infection, preterm birth and fetal inflammator y response syndrome, 2010;133:1668S-1673S.
9. Rodríguez W, Miguel Ángel, et al. *Neonatología clínica 1ra ed. Mc Graw Hill. Mexico* 2009.
10. Valdez R, Verónica C, et al. Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal, servicio de neonatología del hospital de la mujer: La Paz Bolivia 2009.

11. Tapia Garza A, Valenzuela García L, Rodríguez Valderrama. Madre adolescente como factor de riesgo en la morbilidad y mortalidad neonatal. Experiencia en un hospital universitario "Dr. José Eleuterio González". Facultad de medicina de la universidad autónoma de Nuevo León. Vol. 66, sulp. 1 enero – febrero 2009. Pág. 35
12. López SJ, Ramos A. Sepsis neonatal. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. *J Pediatr* 2006; 126: 72-80.
13. Maldonado F, Félix SM. Incidencia de infecciones en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital San José Sur Quito. *Rev Ecuat Pediatr* 2012; 3: 21-3.
14. González MA, Caraballo MA, Guerrero SA, Montenegro SO. Sepsis neonatal y prematuridad. *Rev Postgrado VI Cátedra Méd* 2008; 160: 22-8.
15. Klaus MH, Fanaroff AA. Cuidados del recién nacido de alto riesgo. 5ª ed. México: McGraw-Hill. 2001.
16. Osorio M. *Guías para el manejo del recién nacido con sepsis*. Hosp. Universitario Evaristo García. 2008: 15: 155-60.
17. Kilbride HW, Thibeault DW. Complicaciones neonatales de la rotura prematura pretérmino de membranas. En: Garite TJ, Lewis DF, ed. *Clínicas Perinatológicas de Norteamérica*. Pennsylvania: McGraw-Hill Interamericana 2011: 723-35
18. O.M.S.: Definiciones y recomendaciones para el registro de estadísticas vitales. Actas O.M.S. 28:17,2010, 160:11 y anexo 18,2010.233:18, 2008.
19. Brenner WE, Edelman DA, Hendricks CH, A standard of fetal growth for the United States of America. *Am. J Obstetric Gynecology*, 2009 Nov 1; 126(5): 555-56.
20. Faneite P, Linares M, Faneite J, Gómez R, Sablone S, Guedez et al. Mortalidad neonatal: Gran reto. *Rev Obstetric Ginecol Ven* 2009; 64: 129 – 132.
21. Gómez R, Oyarzun E: Rotura prematura de membranas. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2005; 56(5): 372-381.
22. Mercer B, Arheart K: Antimicrobial therapy in expectant management of preterm premature rupture of the membranes. *Lancet* 2005; 346: 1271-1279.

23. Naeye RL, Peters EC: Causes and consequence of premature rupture of the fetal membranes. *Lancet* 2009; 1:192.
24. Robert JA, Donoso EM, Mackenna A, Villaseca P y col: Manejo conservador de la rotura prematura de membranas en embarazos menores de 34 semanas. *Rev. ChilObstetGinecol* 2006; 51:262.
25. Romero R, Quintero R, Oyarzún E et al: Intraamniotic infection and the onset of labor in preterm premature rupture of membranes. *Am J ObstetGynecol* 2008; 159:661.
26. Steer P, Flint C. ABC of labor care; preterm labor and premature rupture of membranes. *BMJ* 2009; 318:1059-62.
27. Vargas JE, Gómez R, Mondion M, Insunza A, González F, D'Apremont I, Rojas I: Rotura prematura de las membranas antes de la viabilidad fetal: resultados maternos y perinatales. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2005; 60(5): 328-335.