

RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS Y SU RELACIÓN CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA EN RECIÉN NACIDOS DE TÉRMINO. HOSPITAL ESCUELA 1998-2000. TEGI CÍGALPA, HONDURAS

PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES AND ITS RELATIONSHIP WITH EARLY ONSET NEONATAL SEPSIS IN FULL TERM NEWBORNS

Roberto Castellanos-Madrid*. María del Carmen Ai»uilar-Lanza**

RESUMEN. OBJETIVO. Determinar la relación de Ruptura Prematura de Membranas > -4 Horas con Sepsis Neonatal Temprana en Recién Nacidos de Término

MATERIAL Y MÉTODOS.

El presente es un estudio prospectivo, longitudinal. Se estudió 83 recién nacidos de Mayo de 1998 a Septiembre de 2000 atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Escuela; todos con el antecedente de Ruptura Prematura de Membranas mayor de 24 horas. Se realizó valoración clínica inicial, se tomó Hemocultivo previo al inicio de antibióticos y se realizó Test de Sepsis (Hemograma, Proteína C. Reactiva y Velocidad de Eritrosedimentación) siempre que fuera posible. Se les dio seguimiento al menos una vez hasta el alta. Se analizó estadísticamente los resultados con prueba de Chi cuadrado.

RESULTADOS. Se evaluó 42 niños y 41 niñas recién nacidos que cumplían el requisito de Ruptura Prematura de Membranas >24 horas; el rendimiento del Hemocultivo fue de 32%. Se observó la tendencia a aumentar positividad del mismo a medida se prolongaba la Ruptura Prematura de Membranas. Se aisló Gérmenes Gram (-) en el 72% de los casos, el Signo de Corioamnionitis más frecuente fue Líquido Amniótico Caliente (49%). Las Manifestaciones Clínicas más frecuentes en orden decreciente fueron: Dificultad Respiratoria (48%), Inestabilidad Térmica (35%). No se correlacionó el uso antepartum de antibióticos con disminución de infección neonatal, la estancia promedio intrahospitalaria fue de uno a tres días (56%); en pacientes con Hemocultivo(+) el promedio de días tratamiento fue de cuatro a siete días (81%), fallecieron dos pacientes.

CONCLUSIÓN. La Ruptura Prematura de Membranas se relacionó con mayor ocurrencia de Sepsis Neonatal Temprana a medida se prolonga la misma en el tiempo.

PALABRAS CLAVE: Sepsis Neonatal Temprana. Ruptura Prematura de Membranas, Recién Nacidos de Término.

ÁBTRACT. OBJECTIVE *this determine the relationship between premature rupture of membranes (PRM) of 24 hours or more and early onset neonatal sepsis in full term newborns*

MATERIAL AND METHODS. *This is a prospective, longitudinal study realized with 83 newborns attended at the Neonatology Service of the Hospital Escuela from May, 1998 to September, 2000; all them with history of PRM over 24 hours.*

I have been realized and clinical evolution; a blood culture was made before the use of antibiotics and sepsis test (hemogram, C. Reactive Protein and erythrocyte sedimentation rate) was realized when possible. They had follow up at least once before discharge. The statistical analysis was made with X

RESULTS. *83 newborns (42 boys and 41 girls) that meet the criteria of PRM over 24 hours of evolution were evaluated. The blood culture was positive in 32% of cases and the positivity show a tendency to increase when the evolution of PRM was greater. Gram negative germs were isolated in 72% of cases. The most frequent sign of chorioamnionitis was warm amniotic fluid (49%). The most common clinical manifestation were respiratory distress (48%), temperature instability (35%). There*

was not studied the relationship between prepartum use of antihiotics and decrea.se of neonatal infection. The mean hospitalary slay was of one to three days (56%). The patients with posiüve blood culture received treatment for 4 to 7 days (81%). Two palient dealh. CONCLUSIÓN. Early on.set neonatal sepsis had a higher frequency when the evolution time of PRM increases.

KEY WORDS: *Early onset neonatal sepsis, Premature rupture of tmembranes, Full terni mwborns.*

INTRODUCCIÓN.

Aunque las muertes en niños < de 5 años de edad declinaron en los últimos 25 años, la tasa de mortalidad neonatal] ha tenido pocos cambios en los países más pobres. La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que en todo el mundo fallecen 5 millones de recién nacidos al año y de éste el 98% sucede en los países en desarrollo (1,2). Se cree que las principales causas de muerte neonatal en el mundo son las enfermedades infecciosas, la asfíxia al nacer y la premadurez (3). En Honduras, las infecciones neonatales representan la primera causa (21 %) de mortalidad neonatal hospitalaria (4).

La sepsis bacteriana continúa siendo de las principales causas de morbi-mortalidad en el recién nacido, lo anterior a pesar de los avances en la terapia antimicrobiana, tecnología médica moderna y en el reconocimiento temprano de los factores de riesgo perinatal.

La infección se ha relacionado hasta en un 54% de muerte neonatal temprana (5,6). asociándose la Ruptura Prematura de Membranas(RPM) a Sepsis Neonata! Temprana(SNT) con tasas de mortalidad neonatal de hasta 33% cuando concurren con fiebre materna y Bajo Peso al Nacer (BPN) (7,8). El Recién Nacido con historia de RPM se considera potencialmente infectado (9) condición que obliga a su hospitalización, estudio y uso temprano de antibióticos.

No contamos a la fecha con un estudio nacional que relacione la infección neonatal con prolongación de RPM. El presente trabajo se realizó con el propósito de conocer la prevalencia y caracterización de los Recién Nacidos de Madres con RPM prolongada. Se espera que los datos conocidos proporcionen

información sobre la situación actual de la infección neonatal asociada a la misma.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo y Duración del Estudio: Es un estudio prospectivo, longitudinal, realizado en el Servicio de Recién Nacidos del Bloque Materno Infantil del Hospital Escuela (Hospital Nacional) Tegucigalpa, Honduras. Durante el período Junio 1998 - Septiembre 2000.

Población de Estudio y Recolección de Datos:

Se evaluó recién nacidos atendidos en el Servicio de Neonatología con historia de RPM mayor de 24 horas cuya madre aceptase que su recién nacido participase en el estudio. A éstos se les llenó encuesta para obtener datos que incluían antecedentes maternos como son: Prolongación de la RPM. Manifestaciones de Corioamnionitis: Líquido Amniótico (L.A.) Fétido, L.A. caliente, temperatura materna > 37.5°C (axilar), uso antepartum de antibióticos, vía del paito (abdominal, vaginal), edad gestacional, datos del recién nacido como sexo, peso, y su relación peso/edad gestacionai; igualmente se realizó examen físico completo, se obtuvo muestras de sangre de cordón umbilical o vena periférica para hemocultivo (previo al inicio de antibióticos), hemograma, velocidad de eritrosedimentación (VES), Proteína C. Reactiva (PCR), los ríes últimos siempre que fuera posible.

Seguimiento y Manejo:

Los recién nacidos incluidos en el estudio fueron hospitalizados en el Servicio de Neonatología para ser manejados como potencialmente infectados con doble cobertura antibiótica inicial: Airspicilina 100 mg/kg/día + Amikacina 15 mg/kg/día; Cefoxitina 100 mg/kg/día + amikacina o fosfomicina + amikacina (10). En caso de falla terapéutica demostrada por clínica (persistencia de fiebre después de 48 horas de tratamiento o compromiso hemodinámico -mala perfusión periférica que obligare al uso de expansores y/o aminos-, sangrados clínicos y/o laboratorialmente (prolongación de tiempos de coagulación leucocitosis o neutrofilia en 2 hemogramas seriados, aumento de VES o positividad de PCR) se cambió de esquema antibiótico a vancomicina 40 mg/kg/día + ceftazidime 100 mg/kg/día ó vancomicina + imipenem 100 mg/kg/día.

El seguimiento consistió en revisión de la evolución dirigida a buscar manifestaciones de sepsis, el esquema antibiótico tuvo duración de 5 - 7 días en caso de no haber manifestaciones de la misma o mayor duración, si se consideraba la sepsis como instalada, culminando tratamiento, la mayoría de ellos, en forma ambulatoria con 2 controles diarios en el Servicio de Recién Nacidos

Exámenes de Laboratorio:

Al momento del nacimiento se tomó muestra de sangre de cordón/vena periférica con técnicas de asepsia para hemocultivo, el cual se realizó en el medio Tryptic Soy Broth W/SPS & CO₂ del Laboratorio Difco (Detroit, Michigan USA) leyéndose como negativo después de 10 días sin reporte de crecimiento bacteriano¹ ". La biometría hemática se realizó en un Coulter Counter (Coulter Electronics Inc Heahleah Florida, USA) en la Sección de Hematología Clínica del Hospital Escuela utilizándose para su interpretación los criterios de oski (13). La velocidad de eritrosedimentación se midió en mm/hr por el método de Wcinthrobe (12) considerándose significativas en recién nacidos los valores mayores de 15 mm/hr. La proteína C-reactiva se estimó cualitativamente por el método de aglutinación en látex (12).

Análisis de Datos:

Los resultados se presentan como frecuencias relativas describiendo los hallazgos, así como la aplicación de las pruebas estadísticas Chi cuadrado y t de Student para el cruce de variables utilizando el software EP1 Info 6.04b (CDC. Atlanta G.A U.S.A.). También se calcularon razones de dispersión y Odds Ratio (OR) y los intervalos de confianza del 95% para esas variables.

RESULTADOS.

En el Hospital Escuela, se estudió 83 RNT con el antecedente de RPM > de 24 horas, de los cuales nacieron por Vía Vagina! 46 (55.0%) y Abdominal 37 (45.0?4>). La mayoría 61 (73%) dentro del rango 24 - 48 horas de Prolongación de la RPM. En 71 (85%) con antecedentes afirmativos de uso antepartum de Antibióticos (Ampicilina + Gentamicina). Habiendo sido el líquido amniótico caliente 41 (63%) el signo de corioamnionitis más frecuentemente encontrado. En relación a la vía del parto y la obtención de Hemocultivos (+) no se encontró

relación estadísticamente significativa para cualquiera de las vías de nacimiento P= 0.65. En la distribución por rangos se encontró lo siguiente: RPM 24-48 hrs: 18/27, 49-72 hrs: 3/27, >72 hrs 6/27. El antecedente afirmativo de Liso antepartum de antibióticos no se relacionó de manera negativa con la posibilidad de obtener Hemocultivos negativos P- 0.14. Por el contrario, la presencia de LA caliente se correlacionó con la probabilidad 2.2 veces mayor de obtener un Hemocultivo (+). pero al hacer el análisis estadístico de chi cuadrado no encontramos significancia P= 0.06. La presencia de LA. fétido se correlacionó con ía probabilidad de hasta 2.5 veces más de obtener un Hemocultivo (+) pero ésta relación careció de significado estadístico P=0.08 La Fiebre materna tampoco se relacionó con la posibilidad aumentada de Hemocultivo (+) P 0.51. En el cuadro I se resumen los datos de los recién nacidos en lo referente a la vía del parto, prolongación de la R.P.M., uso ó no antepartum de antibióticos y presencia de datos de coioaiiionitis.

CUADRO I

ANTECEDENTES MATERNOS EN RECIÉN NACIDOS DE TÉRMINO CON ANTECEDENTE DE RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS ≥ 24 HORAS N = 83

ANTECEDENTES	No.	%
Vía del Parto		
Vaginal	46	55
Abdominal	37	45
Prolongación RPM		
24 - 48 horas	61	73
49 - 72 horas	13	16
> 72 horas	9	11
Uso antepartum de antibióticos		
Si	71	86
No	12	14
Datos de Corioamnionitis		
L.A. Caliente *	41	49
L.A. Fétido	16	19
Fiebre Materna **	8	10

* T° Axilar ≥ 37.5°C

** Líquido Amniótico

La distribución según sexo de los pacientes fue homogénea; Masculino 42 (51%) Femenino 41 (49%). La relación peso/edad gestacional más frecuentemente encontrada fue adecuada para la edad gestacional (AEG) con 66 recién nacidos (79%). El rango de peso más frecuentemente reportado fue

2501-4000g (n = 67) 81%. No se encontró relación estadísticamente significativa entre sexo Masculino y Hemocultivo (+) P = 0.155. En la relación peso/edad gestacional no se encontró que los recién nacidos PEG tuviesen mayor tendencia a dar Hemocultivos (+) valor de P - 0.33. En el Cuadro 2 se detalla éstas características de los recién nacidos.

CUADRO 2

CARACTERÍSTICAS DE RECIÉN NACIDOS DE TÉRMINO CON ANTECEDENTES DE RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS \geq 24 HORAS N= 83

CARACTERÍSTICAS	No.	%
Sexo		
Masculino	42	51
Femenino	41	49
Relación Peso/Edad Gestacional		
PEG*	12	6
AEG**	66	79
GEG***	5	15
Peso al Nacer		
< 2000 - 2500	15	18
2501 - 4000	67	81
> 4001	1	1

* Pequeño para la Edad Gestacional

** Adecuado para la Edad Gestacional

*** Grande para la Edad Gestacional

Manifestaciones Clínicas: La dificultad respiratoria se presentó en 40 (48%) de los pacientes, seguido de inestabilidad térmica en 29 (35%) y pobre succión en 19 (23%) otros 37 (45%). En relación a la presencia de dificultad respiratoria y Hemocultivo positivo no se encontró evidencia estadísticamente significativa de que el primero conlleve al segundo, valor de P= 0.86. En lo que corresponde a la relación de inestabilidad térmica con probabilidad Hemocultivo (+) no se encontró correlación estadísticamente significativa P= 0.78.

El detalle de las Manifestaciones Clínicas se consigna en el Cuadro 3.

Características de Laboratorio: El rendimiento del Hemocultivo fue de 27 (32%) de los Recién Nacidos habiéndose aislado gérmenes Gram negativo, el (72%) de ellos. Se detalla los gérmenes aislados en el Cuadro 4.

CUADRO 3

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE SEPSIS EN RECIÉN NACIDOS DE TÉRMINO CON ANTECEDENTES DE RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS \geq 24 HORAS

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	No.	%
• Dificultad Respiratoria	40	48
• Inestabilidad Térmica	29	35
• Pobre Succión	19	23
• Hipoactividad	14	17
• Vómito	8	10
• Letargia	7	8
• Distensión Abdominal	5	6
• Otros	3	4

CUADRO 4

AISLAMIENTO DE GÉRMESES POR HEMOCULTIVO EN RNT CON ANTECEDENTE DE RPM DE \geq 24 HORAS DE EVOLUCIÓN

GERMEN	No.	%
• Serratia liquefaciens	1	4
• Enterobacter sp	2	8
• Flora contaminante	2	8
• Klebsiella oxytoca	1	4
• Klebsiella pneumoniae	7	26
• Serratia sp	2	1
• Staph. Coag. Neg	4	15
• Strept. pneumoniae	3	11
• E. agglomerans	2	8
• Escherichia coli	3	1

Se reportó sensibilidad a Gentamicina en el 53% de los casos y resistencia a Ampicilina en 80%. el Hemograma resultó patológico en 14 casos (16%). No relacionándose con la probabilidad de obtener Hemocultivo (+) P = 0.46.

La VES y la PCR tampoco se correlacionaron con la probabilidad de Hemocultivo (+) valor de P = 0.58 y 0.18 respectivamente. El detalle de estos resultados se encuentra en Cuadro 5.

Evolución: 59 (71%) egresó como Mejorado; 2 Recién Nacidos fallecieron cursando con RPM de 24 - 48 horas y siendo éstos producto de embarazo gemelar de bajo peso al nacer y con retardo en el crecimiento intrauterino que fallecieron a los 4 y 6 días de vida consignándose como causa de muerte falla orgánica múltiple en ambos casos; el Hemocultivo aisló Streptococcus pneumoniae en uno de ellos.

CUADRO 5

CARACTERÍSTICAS LABORATORIALES DE LA SEPSIS EN RECIÉN NACIDOS DE TÉRMINO CON ANTECEDENTES DE RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS \geq 24 HORAS N = 83

Características	No.	%
Hemocultivo		
- Positivo	27	32.0
- Negativo	56	68.0
Hemograma Patológico		
- Si	14	16.0
- No	38	46.0
Velocidad de Eritrosedimentación		
- Significativa	18	27.0
- No Significativa	6	7.0

De los Recién Nacidos que se aisló patógeno (27) por Hemocultivo: 22 (81%) fue tratado con antibióticos un promedio 4-7 días. En ellos el promedio de estancia hospitalaria fue de 1-3 días en el 55% de los casos Cuadro 6.

CUADRO 6

CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN DE RN CON RPM DE \geq 24 HORAS DE EVOLUCIÓN

CARATERÍSTICAS		
DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	No.	%
< 3 días	0	0
4 - 7 días	69	83
8 - 11 días	11	13
\geq 12 días	2	2
No recibió tratamiento	1	1
SEPSIS COMPLICADA *		
- Si	8	10
- No	75	90
CONDICIÓN DE EGRESO		
Mejorado	59	71
Igual	22	27
Fallecido	2	2
ESTANCIA		
< 1 día	7	8
1 - 3 días	48	58
4 - 7 días	22	27
\geq 7 días	6	7

* Schock Séptico. ECN, CID

DISCUSIÓN.

La relación de RPM con SNT en RNT se comprobó por Hemocultivo en 27 de los estudiados (32%) lo cual es acorde con lo reportado por la literatura (5,13-16). Se encontró tendencia a obtener Hemocultivos Positivos a medida se prolonga la RPM (17)

tal apreciación no es evidente en el rango de RPM de 49-72 hrs (n=3) pudiendo explicarse por lo reducido de la población en éste rango (13). Los datos clínicos de Corioamnionitis (L.A. Caliente, L.A. Fétido y Fiebre Materna) igual que en reportes previos no tuvieron aisladamente certeza para diagnóstico de SNT (18,19). Contrario a lo reportado por otros estudios (18-20) en ésta serie el uso antepartum antibióticos no redujo significativamente la posibilidad de Infección neonatal. Lo anterior muy probablemente debido a la marcada resistencia reportada a los antibióticos (Ampicilina y Gentamicina) utilizados en el Servicio de Obstetricia del Hospital Escuela. La literatura (1,5,7) reporta una inclinada tendencia de ataque de infecciones en los recién nacidos de sexo masculino y BPN sobre los del sexo femenino y AEG extremo que no se probó en el presente estudio, pudiendo lo anterior deberse a que en el presente trabajo se excluyó la prematuridad (que casi siempre son BPN) para evitar sesgo.

Las manifestaciones clínicas de Sepsis se reportaron con menor frecuencia de lo observado por otros investigadores (5) y ninguna fue aisladamente significativa para el diagnóstico de Sepsis. Lo anterior también es válido para el Test de Sepsis que se asume debido a la inmadurez inmunológica del neonato; ninguno de sus elementos valida el diagnóstico temprano de Sepsis(18,20). Pudiendo lo anterior explicarse a que la ocurrencia real de sepsis en relación a RPM es menor de lo esperado debido a que el diagnóstico de RPM se basa en la sola presunción clínica.

Las bacterias aisladas en el presente estudio difieren en las secuencias encontradas en 2 estudios nacionales previos (20,21) en los cuales se cultivó Gram Negativos en 90 y 100% de los mismos, respectivamente. Los Gram Positivos se aislaron en el 28% de los cultivos positivos y se observa una tendencia en aumento de gérmenes como Staphylococcus coagulasa negativa y Streptococcus pneumoniae acorde con lo reportado por la literatura (18). Pudiendo influir en los resultados encontrados el hecho de que los estudios citados, el primero fue realizado en un Hospital no público hace más de 10 años, pudiendo haber factores epidemiológicos particulares en esa población²⁰ y el segundo que abarcaba una población únicamente de 40 pacientes Por presiones de cupo es notoria la tendencia a la alta temprana, 56% de los RN con Hemocultivo (+)

egresó entre el primero y tercer día lo cual constituye riesgo agregado de morbi-mortalidad (22) simultáneamente y por los mismos motivos el tratamiento en 22/27 pacientes fue acertado a 4-7 días.

La principal limitación que se encontró para la realización del presente estudio fue la falta de apoyo logístico (laboratorial) fuera de la jornada diurna.

Por lo anterior se concluye que existe una relación directa entre la RPM y la sepsis neonatal temprana a medida ésa se prolonga. Es conveniente hacer diagnóstico obstétrico temprano que favorezca la utilización adecuada de recursos; de igual manera aumentar la estancia hospitalaria y el período del tratamiento en los pacientes en los cuales la infección neonatal es muy probable.

AGRADECIMENTOS.

Reconocemos la valiosa ayuda de los Médicos Residentes e Internos de Pediatría del HM1, al personal técnico y auxiliar médico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stoll BJ. Impacto Global de la Infección Neonatal en: Clínicas de Perinatología. Vol 1:3-21: 1997.
2. World Health Organization: Perinatal Mortality: A listing of available information. Geneva, Switzerland, World Health Organization. 1996.
3. Mother-Baby Package: Implementing Safe Motherhood in Countries. World Health Organization. FHE/MSM/94.11.
4. Departamento de Estadísticas de Salud. Dirección de Planificación. Salud en Cifras 1989-1993. Secretaría de Salud Pública. Honduras. 1994
5. Guerina NG. Bacterial and Fungal Infections. In: Cloherty JP, Stark AR. Manual of Neonatal Care. 3rd Ed. Boston, MA. Little Brown 1991. pp 146-69.
6. Goldman DA. Prevention and Management of Neonatal Infection. Infect. Dis. Clin. North Am. 3: 779-813: 1989.
7. Gotoff S, Infection of the Neonatal infant In: Berhman R, Kliegman R, Jenson H, Nelson. Textbook of Pediatrics. 16 Ed. Philadelphia. Ph. Saunders. 200 pp 538-43.
8. Vancey M, Duff P, Kubilis K. Risk Factors for Neonatal Sepsis. Obstet Gynecol. 1996: 87; 188-94.
9. Alfaro B. Manual para la Atención del Recién Nacido de Alto Riesgo. Ministerio de Salud Pública. Caja Costarricense del Seguro Social. Costa Rica. 1998 pp 212-18.
10. Yong TE, Magnum OB: Neofax: A manual of drug used in neonatal care. 12 ed, North Carolina: Acorn Publishing. USA. 1999. pp 2-47.
11. Pérez, EM, Weisman LE, Nuevos esquemas para la prevención y el tratamiento de la septicemia bacteriana neonatal en: Clínicas de Perinatología Vol. 1. 223-40: 1997.
12. Wallach JB Interpretation of Pediatric Test. 2nd Ed. Washington D.C. Raven Press. 1993. pp 115-17.
13. Siberny GK, Jannone R. The Harriet Lane Handbook The Johns Hopkins Hospital. 15th Ed. St Louis. Mo. Mosby Inc. 2000. pp 324-326.
14. Collaborative Group on PROM. Administration of Antibiotics to patients with rupture of membranes at term: a prospective, randomized, multicentric study. Acta Obstet Gynecol Scand. 1998; 77: 298-302.
15. Cifuentes R. Rotura Prematura de Membranas en: Obstetricias de Alto Riesgo. 4ta. Ed. México. Edit Latinoamericana 1994. pp 461-65.
16. Arias F Rotura Prematura de Membranas en: Práctica para el Embarazo y Parto de Alto Riesgo 2da. Ed. Madrid Time-Mirror Int. Publishing. División Iberoamericana 1994. pp 101-114.
17. Cunningham FG, McDonald PC, Ganil NF, Leveno KJ Gilstrap 111 LC, Hankins GD. Ruptura Prematura de Membranas en Trabajo de Parto y Parto Normal en: Obstetricia de Williams. México. 20 ed. Latinoamericana. 248-253. 1997.
18. Ledíbrds L, Tessin J, Mattsson LA, Ericksson M, Sieberg S, Fall O. Risk Factors for Neonatal Sepsis in Offspring of Women with prelabor rupture of the membranes at 34-42 weeks. J. Perinat Med. 1998; 26:94-101.
19. Belady PH, Farkouh LJ, Gibbs RS infección intramniótica y Rotura Prematura de Membranas. En: Clínicas de Perinatología. 1:43-57: 1997.
20. González O, de López M, Bonilla RA. Test de Sepsis Neonatal. Honduras Pediátrica 1987: 11 (Julio -- Septiembre) 14-21.
21. Egaster-C, Leitich-H, Karas-H, Wieser-F, Husslein-P, Kaider-A. et al. Antibiotic Treatment in Premature rupture of membranes and neonatal morbidity: a metaanalysis. Am. J. Obstet-Gynecol, 1996: 174: 589-97. "
22. Villacorta Alas J, Villela GJ, García L, Dala-Sierra E: Gérmenes Causales de Sepsis Neonatal. Postgrado 1998: 3 (Sept-Dic) 226-331.
23. Liu LL, Clemens - CJ, Shay - DK, Davis -RL: Early discharge and Evidence- Bases Practice. Good Science and good judgment JAMA 1997: 4:293-98.