

PROGRAMA DE ACCIÓN: INVESTIGACIÓN DE LOS SERVICIOS DE SALUD DE VERACRUZ

SERVICIOS DE SALUD DE VERACRUZ  
COORDINACIÓN ESTATAL DE INVESTIGACIÓN

### PROTÓCOLO DE INVESTIGACIÓN

FECHA DE ELABORACIÓN: Noviembre de 2013

FECHA DE RECEPCIÓN:

REGISTRO PROVISIONAL SESVER: \_\_\_\_\_

#### 1. DATOS GENERALES

1.1 Título del Proyecto: Evolución clínica del recién nacido de madre con ruptura prolongada de membranas en el HRRB.

1.2 Área de Investigación:  
Servicio de Pediatría

1.3 Subárea de Investigación:  
Area de Neonatología

1.4 Línea de Investigación:  
Neonatología

1.5 Fecha de Inicio: Enero del 2014

1.6 Fecha de Terminación: diciembre del 2015

1.7 Investigador Principal.

Nombre: Agustín Béjar Martínez

Adscripción: Hospital Regional de Río Blanco

Nivel máximo de estudios:

Pertenece a:    SESVER   X                      SIN                    Otra Institución.

Firma: \_\_\_\_\_

1.8 Autorización:

Responsable de Unidad de Investigación:

Dra. Minerva Junco

Firma: \_\_\_\_\_

Subdirección de Enseñanza e Investigación:  
Dr. Miguel Varela Cardoso

Firma: \_\_\_\_\_

1.9 Co-investigadores

Nombre: Dr. Jesús Velasco Báez

Adscripción: Hospital Regional de Rfo Blanco

Nivel máximo de estudios: Especialista en Pediatría

Pertenece a:    SESVER\_\_X\_\_            SIN                    Otra Institución.

Firma: \_\_\_\_\_

Nombre: Dr. Javier Enrique Ibarra Colado

Adscripción: Hospital Regional de Rfo Blanco.

Nivel máximo de estudios: Especialista en Pediatría

Pertenece a:    SESVER\_\_XX\_\_            SIN                    Otra Institución.

Firma: \_\_\_\_\_

1.10 Departamentos participantes:

Departamento: Neonatología

Jefe de Departamento: Dr. Javier E. Ibarra Colado

Firma: \_\_\_\_\_

1.11 Instituciones participantes:

Institución: N/A

Convenio: N/A

1.12 Intención didáctica:

Intención Aplicativa:

Tipo de Tesis:    Licenciatura \_\_\_\_\_ Especialidad \_\_X\_\_ Subespecialidad \_\_\_\_\_  
                  Maestría: \_\_\_\_\_ Doctorado \_\_\_\_\_

Centro Educativo: UNIVERSIDAD VERACRUZANA

Autorización: \_\_\_\_\_

Subdirección de Enseñanza e Investigación:

Firma \_\_\_\_\_









## MARCO TEORICO

En 2006, la Organización Mundial de la Salud (OMS) informó que de los 130 millones de nacimientos cada año, 4 millones mueren durante las primeras cuatro semanas de vida (3) La mayoría de estas muertes (30-40%) se deben a infecciones neonatales (4)

un buen porcentaje de los pacientes que desarrollan infecciones neonatales cuentan con el antecedente de ruptura prematuras de membranas .

## MEMBRANAS AMNIOTICAS

La membrana amniótica humana no presenta irrigación ni inervación propias y recibe los nutrientes necesarios a través del líquido amniótico. Las células epiteliales de la capa más cercana al feto producen colágeno tipo III y IV y glicoproteínas que forman la membrana basal. La capa de tejido conectivo compacto constituye el esqueleto del amnios. El colágeno tipo I y III secretado por las células mesenquimáticas forma manojos paralelos que permiten mantener la integridad mecánica de la membrana. El tipo V y VI forma conexiones filamentosas entre el colágeno intersticial y la membrana basal epitelial. La capa intermedia esponjosa, entre el amnios y el corion, tiene abundantes proteoglicanos hidratados, glicoproteínas y colágeno tipo III. El corion, si bien es más delgado que el amnios, tiene mayor fuerza de tensión. (31)

## MECANISMOS DE LA RUPTURA DE MEMBRANAS

La ruptura ocurrida durante el parto parece deberse al debilitamiento generalizado de las membranas por las contracciones uterinas y el estiramiento repetido, mientras que las que se rompen prematuramente presentan, en cambio, defectos focales en la tensión. La zona contigua a la ruptura es el área de las alteraciones morfológicas extremas con disrupción de las fibras de colágeno de las capas compacta, esponjosa y fibroelástica.

Según los autores, se considera que la ruptura prematura de membranas representa una alteración o exageración del proceso normal que origina la ruptura durante el trabajo de parto (31)

## CAMBIOS EN EL COLAGENO

El mantenimiento de la fuerza tensional de las membranas parece depender del equilibrio entre la síntesis y la degradación del colágeno. En los trastornos del tejido conectivo como en las distintas variedades de síndrome de Ehlers-Danlos, se observan defectos en la síntesis o estructura del colágeno; esto se asocia con un aumento en la incidencia de ruptura prematura de membranas.

Los trastornos nutricionales también pueden ser responsables. La deficiencia sérica de cobre altera el mecanismo de la enzima lisil oxidasa que interviene en el entrecruzamiento del colágeno necesario para la fuerza tensional de la membrana.



En forma similar, la deficiencia de ácido ascórbico, necesario para la estructura de triple hélice del colágeno, parece influir en la ruptura prematura de membranas. El hábito de fumar se asocia con una disminución de los niveles de ácido ascórbico y el cadmio del tabaco aumenta la unión de proteínas a metales originando secuestro de cobre.

La degradación del colágeno depende fundamentalmente de un grupo de enzimas de la familia de las metaloproteinasas (MMP), cada una con un sustrato especial. Así, la MMP 1 y la MMP 8 rompen la triple hélice del colágeno fibrilar tipo I y III. Las gelatinasas (MMP 2 y MMP 9) rompen el colágeno tipo IV, la fibronectina y los proteoglicanos. Existen inhibidores tisulares de las MMP y el perfecto balance entre éstos y sus sustratos parece ser fundamental en el proceso de remodelamiento necesario para el funcionamiento adecuado de la matriz extracelular.

La escasa actividad de las MMP y la marcada actividad de los inhibidores, dicen los autores, tal vez sean factores responsables del mantenimiento de la integridad de las membranas durante el embarazo. Hacia el fin del mismo, este balance predomina en la actividad proteolítica a expensas de un aumento en la actividad de las MMP y de una disminución en la de los inhibidores tisulares.

El incremento de la actividad proteolítica parece suceder en forma progresiva y coordinada, con mayor actividad de ciertas MMP antes del trabajo de parto y con aumento de otras durante y después del mismo.

La ruptura prematura puede deberse también a un desbalance entre la actividad proteolítica y la de los inhibidores. (31)

### **Manifestaciones Clínicas asociadas con la RPM**

Existe evidencia de que la infección en el canal de parto precipita la ruptura de membranas. La infección intrauterina predispone también a la RPM por mecanismos de degradación de la matriz extracelular.

La respuesta inflamatoria que se genera en el huésped por la infección involucra a neutrófilos y macrófagos que actúan mediante la liberación de interleuquinas (IL-1 y factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ), prostaglandinas (PG) y colagenasas.

La PGE2 y la PGF2 $\alpha$  parecen intervenir en el desarrollo del trabajo de parto en mamíferos, aunque no se ha establecido el papel de las mismas en la RPM, así como tampoco los de la progesterona, el estradiol y la relaxina

### **CLASIFICACION DE LA RUPTURA DE MEMBRANAS**

La ruptura de Membranas se define como la pérdida de continuidad de las membranas amnióticas con salida de líquido amniótico trasvaginal que se presenta antes del inicio del trabajo de parto, existen 2 categorías generales: 1.- ruptura de membranas a término aquella que ocurre después de las semanas 37 de gestación, ruptura de membranas pretermino 1.- aquella que ocurre antes de la semana 37 de gestación y que a su vez se divide en: -previable – de 23 semanas de gestación - remota del término (24-32 semanas de gestación) cercana al término de 33-36 semanas de gestación .

la ruptura de membranas a término puede presentarse por diversos motivos, pero principalmente se debe a modificaciones fisiológicas de la membrana y a las fuerzas ejercidas por contracciones uterinas (1) la mecánica de las contracciones uterinas no está completamente bien comprendida (2)

Los factores que se asocian con la RPM son: estado socioeconómico bajo, parto pretérmino anterior, rotura prematura de membranas previa, enfermedades de transmisión sexual, hemorragia vaginal, trastornos del tejido conectivo, hábito de fumar y sobredistensión del útero.(10)

Sin embargo, hay casos en que las causas de la RPM son desconocidas. Se observa invasión microbiana de la cavidad amniótica en el 30% de los casos de RPM. (11) La tasa global de cultivos positivos del líquido amniótico en las pacientes con RPM oscila desde el 22,7 al 53,8%. (12)

Las bacterias son capaces de desarrollar actividad proteolítica que destruye el colágeno, pudiendo además favorecer la colagenasa de los neutrófilos. Las infecciones pueden ocurrir por vía ascendente (vagina o cérvix) hacia decidua, corion, amnios, cavidad amniótica y feto, o por vía hematógena (peritoneal, amniocentesis, biopsia de vellosidades coriales, o traumatismos con ingreso a cavidad amniótica). Cualquier germen puede provocar la infección, los más frecuentemente encontrados son: *Ureaplasma urealyticum*, *Fusobacterium species*, *Mycoplasma omnis*, *Streptococcus* grupo B, *Streptococcus viridans*, *Gardnerella vaginalis*, entre otros. (13)

Actualmente se piensa que la ruptura prematura de membranas fetales (RPM) no sólo obedece al estrés físico, sino también a la ruptura de las fibras de colágeno de la matriz extracelular del amnios y corion, y a la muerte celular programada de las células de las membranas fetales. (26)

## **COMPLICACIONES NEONATALES FRECUENTES EN LA RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS.**

**Prematuridad y bajo peso al nacer:** La organización mundial de la salud define como prematuros a los neonatos vivos que nacen antes de la semana 37 a partir del primer día del último período menstrual<sup>6</sup>. Los recién nacidos de bajo peso al nacer (BPN; peso al nacer de 2.500 g o menos) se deben a la prematuridad o al crecimiento intrauterino retrasado. Se asocian a un aumento de la morbilidad y la mortalidad neonatales.

La prematuridad y el bajo peso al nacimiento son las variables más importantes en la mortalidad y morbilidad de los recién nacidos: entre 60-80% de las admisiones a las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). Por otra parte, se estima que en el mundo nacen al año alrededor de 20 millones de niños y de ellos 40 a 70% son prematuros, incrementándose el riesgo de morbilidad y mortalidad y en los que llegan a sobrevivir, con frecuencia tienen posteriormente secuelas en su desarrollo mental.

Para abatir el problema de la mortalidad neonatal en estos niños pretérmino; calificados como prematuros menores a los de 37 semanas de edad de gestación e inmaduros de menores a los de 27 semanas, es pertinente conocer las enfermedades asociadas con su muerte para investigar en ellas y poder evitarlas. A este respecto algunos autores señalan que las principales enfermedades involucradas en el padecimiento, muerte y causa de secuelas en los recién nacidos, son: membrana hialina, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar, sepsis, persistencia del conducto arterioso, retinopatía del prematuro, hipoxia neonatal severa, encefalopatía hipóxico isquémica, convulsiones, hipoglucemia sintomática, shock, meningitis e hiperbilirrubinemia de éstas con consecuencias neurológicas y en el desarrollo mental a largo plazo."

Otros reportes indican que en la mortalidad neonatal se encuentran implicadas: la hemorragia intraventricular, sepsis, persistencia del conducto arterioso y enterocolitis, barotrauma y malformaciones congénitas.

Entre estos estudios cabe hacer especial mención sobre el informe acerca de 2,400 niños prematuros (entre los 57,431 niños recién nacidos), de los cuales 1,621 fueron atendidos en la unidad de cuidados intensivos; en ellos la principal causa de su ingreso fue la enfermedad de membrana hialina con 644 (26.8%), seguida de neumonía con 495 (20.6%) y asfixia con 221 (9.2%); con menor frecuencia se mencionan también septicemia, malformaciones, cardiopatías y enterocolitis. (32)

**Recien nacido con muy bajo al nacer (MBPN):** Son los que pesan menos de 1.500 g y la mayoría son prematuros.(32)

**Hipotension:** la hipotension es un problema frecuente en los niños enfermos pretermino, puede aparecer con síndrome de dificultad respiratoria (SDR) grave. La hipotension de inicio subido de MBPN debe hacer pensar en neumotorax, hemorragia intraventricular o hematoma subcapsular hepatico.(32)

Los niños prematuros tambien muestran una mayor incidencia de retraso en el crecimiento, muerte subita del lactante, malos tratos y alteraciones del vinculo materno-filial

**Prematuridad y apnea:** Apnea, pausa respiratoria mayor a 20 segundos o pausa mas corta que se asocia a cianosis, palidez, hipotonia o bradicardia menor a 100 lpm. En los neonatos prematuros los episodios de apnea pueden ser centrales (falta de actividad diafragmatica), obstructivos (obstruccion de la via aerea superior), mixtos, centrales y obstructivos.

los partos prematuros representan cerca de 75% de la mortalidad neonatal y cerca de la mitad de la morbilidad neurológica a largo plazo (en América Latina y el Caribe cada año nacen cerca de 12 millones de niños: 400,000 mueren antes de

cumplir cinco años, 270,000 en el primer año de vida, 180,000 durante el primer mes de vida y 135,000 por prematuridad).

La situación es aún más grave en infantes con prematuridad extrema (menos de 32 semanas de embarazo), entre quienes una quinta parte no sobrevive el primer año y hasta 60% de los supervivientes tiene discapacidades neurológicas (problemas de lenguaje y aprendizaje, trastorno por déficit de atención, dificultades socioemocionales, deterioro sensorial, visual y auditivo, retraso mental y parálisis cerebral). Por lo anterior, además de la pérdida de vidas, el nacimiento prematuro representa costos económicos y emocionales considerables para las familias y las comunidades.

A pesar del progreso de las tecnologías para su detección y de los tratamientos establecidos, su frecuencia aumenta sobre todo por infecciones durante el embarazo que pueden identificarse y tratarse oportunamente en los cuidados prenatales.

## **FRECUENCIA**

Al año, en el mundo, ocurren cerca de 13 millones de partos prematuros. Su frecuencia varía de 5 a 11% en las regiones desarrolladas y hasta 40% en algunas regiones muy pobres.<sup>1</sup> En Estados Unidos, en 1981, representó 9.4% de los embarazos y, en 2005, 12.7%, lo que significa un aumento de más de 30% en el periodo.

Sin embargo, en algunos grupos de la población se han reportado cifras aún mayores, como en el de adolescentes, en el que la frecuencia alcanza 21.3%.<sup>3</sup> En el año 2002, la tasa de mortalidad para los recién nacidos estadounidenses con prematuridad extrema fue casi 70 veces mayor que para los recién nacidos a término

En México, la tasa de mortalidad perinatal ha disminuido en los últimos 20 años; sin embargo, existen regiones del país con elevada morbilidad y mortalidad materno-infantil, congruente con el perfil epidemiológico de la marginación y el rezago en las condiciones de salud, como lo demuestra un estudio de casos y controles realizado en el Hospital General de Comitán, Chiapas, durante el año 1999, en el que se demostró una relación significativa entre la prematuridad con bajo peso para la edad gestacional y la mortalidad perinatal lo que significa que los nacidos prematuros tienen 9.2 veces más riesgo de muerte perinatal en comparación con los nacidos a término.

## **FACTORES DE RIESGO**

El parto prematuro es resultado de un trabajo de parto espontáneo en casi 50% de los casos, ocurre después de la rotura prematura de membranas en 30%, y es iatrogénico

(por complicaciones maternas o fetales) en el 20% restante.<sup>2</sup> El estado que precede al parto prematuro es la amenaza de parto prematuro, que en Estados Unidos representa el diagnóstico que más a menudo conduce a hospitalización durante el embarazo.<sup>9</sup> El estudio *Pregnancy, Infection, and Nutrition* (PIN), diseñado para establecer los condicionantes del parto prematuro, identificó que su antecedente el informe materno de infección de transmisión sexual antes de las 24 semanas de embarazo y de vaginosis bacteriana se relacionaron significativamente con admisión por amenaza de parto prematuro en cualquier momento del embarazo. El antecedente de parto prematuro es un factor pronóstico de amenaza de este tipo de parto entre las 24 y 36 semanas de embarazo. Además, en la incidencia de parto prematuro influyen factores socioeconómicos, entre los que destaca la frecuencia significativamente mayor en embarazadas jóvenes (sobre todo menores de 17 años de edad), de bajo nivel socioeconómico, solteras o sin apoyo social y fumadoras.

En el estudio multicéntrico EUROPOP (*European Program of Occupational Risks and Pregnancy Outcome*), realizado en España entre el 1 de octubre de 1995 y el 31 de septiembre de 1996, se demostró que las diferencias sociales representadas por el grado de escolaridad materna y los ingresos familiares son factores que influyen en el riesgo de parto prematuro, y también las edades extremas de la vida reproductiva y los antecedentes obstétricos adversos. En específico, el riesgo de parto prematuro de 32 semanas de embarazo o menos fue superior en las mujeres que interrumpieron sus estudios antes de los 15 años, en las de 35 años de edad o mayores, en las primíparas o multigrávidas con antecedente de aborto en el primer trimestre y en las multigrávidas con antecedente de parto prematuro o aborto en el segundo trimestre.

En este contexto, el Grupo de Cuidados Intensivos Neonatales de Australia realizó un estudio para comparar el resultado perinatal de los recién nacidos con menos de 32 semanas de embarazo admitidos en unidades terciarias *de cuidados intensivos neonatales, con los de residentes* en regiones rurales y habitantes de zonas urbanas, que reveló que las madres de áreas rurales son principalmente aborígenes, adolescentes (RM: , con un nacimiento prematuro previo, con rotura prematura de membranas mayor de 24 horas y recibieron corticoesteroides prenatales. Los recién nacidos de zonas urbanas y rurales fueron semejantes en edad gestacional, peso al nacimiento, requerimiento y duración de la ventilación mecánica, así como en el tiempo de hospitalización.

Sin embargo, los de zonas rurales, comparados con los de zonas urbanas, tuvieron mayor probabilidad de nacer en hospitales obstétricos no terciarios por lo que requirieron transferencia posnatal. No hubo diferencia significativa en la morbilidad mayor asociada con prematuridad extrema entre las dos poblaciones, incluidas: hemorragia intraventricular, retinopatía, enterocolitis necrosante o enfermedad pulmonar crónica. Sin embargo, los niños de zonas rurales tuvieron una mortalidad cruda total (15.3 vs 13.4%, mayor que los de zonas urbanas que, si bien fue evidente en los subgrupos de 22 a 26 y 27 a 29 semanas, alcanzó significación estadística sólo en el grupo de 30 a 31 semanas de embarazo. La mortalidad neonatal ajustada fue significativamente mayor en el grupo rural. Al estratificar por el tipo de hospital en el que ocurrió el nacimiento, hubo mayor

mortalidad para los infantes de zonas rurales nacidos en un centro terciario, en comparación con los de zonas urbanas nacidos en el mismo tipo de centros . Los resultados de este estudio demuestran que las madres de zonas rurales tienen una desventaja prenatal, quizá debida a su condición socioeconómica (aborígenes *adolescentes, con antecedentes obstétricos de alto riesgo* para nacimiento prematuro) que se traduce en un peor resultado perinatal en comparación con las madres de las zonas urbanas, independientemente de las condiciones maternas y neonatales al momento del nacimiento.

El embarazo en adolescentes, como condición de riesgo para prematuridad, no se ha verificado en todas las regiones del mundo, ni aun en la misma región cuando se estudian diferentes grupos poblacionales. En México, entre las 2,326 adolescentes que ingresaron al control prenatal en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de

los Reyes, de mayo de 1998 a enero de 2004, se contaron 252 embarazos (10.8%) que concluyeron entre las 20 y 36 semanas de embarazo.

Algunos factores médicos pueden elevar el riesgo de parto prematuro, por ejemplo: parto prematuro previo, sangrado vaginal persistente al inicio del embarazo, embarazo múltiple, rotura prematura de membranas, polihidramnios, incompetencia cervical, enfermedad cardíaca y anemia maternas.

La rotura prematura de membranas es quizá la enfermedad que más se asocia con el parto prematuro y con complicaciones neonatales, sobre todo cuando hay complicaciones infecciosas que desencadenan en corioamnionitis y septicemia neonatal.

La infección, casi siempre corioamnionitis, es un componente importante en muchos casos de parto prematuro, y también se ha relacionado la vaginosis bacteriana por *Gardnerella vaginalis*. Además, las infecciones del conducto genital a menudo se relacionan con la rotura prematura de membranas.

Un estudio realizado en el Centro Médico La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el que se comparó la exposición a agentes patógenos vaginales de embarazadas entre las 26 y 36 semanas de embarazo, con y sin amenaza de trabajo de parto prematuro, reveló exposición al menos a un agente patógeno en 62.85% de las primeras, en comparación con 9.37% de las segundas,

La exposición al menos a un agente patógeno induce 16.35 veces más riesgo de parto prematuro en comparación con las mujeres de flora vaginal normal. Además, entre las enfermedades de origen infeccioso existe un conjunto creciente de hallazgos que relaciona la enfermedad periodontal con aumento en el riesgo de parto prematuro. Entre 20 y 30% de los partos prematuros son iatrogénicos, es decir, inducidos por los obstetras debido a indicaciones maternas (como preeclampsia severa) o fetales (como restricción grave del crecimiento intrauterino).

En un estudio realizado por Calderón y su equipo, en el Hospital Regional núm. 1 del IMSS, en Querétaro, Querétaro, México, se determinó que la frecuencia de partos prematuros fue de 7.73% y se identificó a la rotura prematura de membranas como el estado más común relacionado, con frecuencia de 41.3% ; seguido por la cervicovaginitis, con frecuencia de 31% ; la hiperemesis gravídica, en 18.1% de los casos ;

la infección de vías urinarias, con frecuencia de 52.8% , y la anemia materna, en 29.7% de los partos prematuros

En un estudio realizado en el Hospital Civil de Guadalajara, Jalisco, México, Dr. Juan I. Menchaca, se demostró que no obstante la pobreza es un factor social relacionado con la frecuencia de prematuridad, el resto de las características maternas relacionadas con esta frecuencia pueden prevenirse, identificarse en forma oportuna y con el tiempo corregirse durante la atención prenatal, de aquí la importancia de reforzar la vigilancia sobre la cantidad y calidad de las consultas a las que acuden las mujeres embarazadas . **(26)**

## **INFECCIOSAS**

La prematuridad es el factor más importante es el factor más importante de predisposición a la infección en el recién nacido o el peso bajo al nacer. Los recién nacidos pretermino tienen una incidencia de infección entre 3 y 10 veces mayor que los niños a término con un peso normal en el momento de nacimiento. Se han planteado varias posibles explicaciones para esta incidencia más alta de infecciones en los prematuros.

- 1) la infección en el aparato genital materno, con un mayor riesgo de transmisión vertical.
- 2) la frecuencia de infección intraamniótica es inversamente proporcional a la edad gestacional.
- 3) disfunción inmunitaria en los recién nacidos.
- 4) los recién nacidos prematuros a menudo requieren una vía de acceso intravenoso durante largo tiempo, intubación endotraqueal u otros procedimientos agresivos que ofrecen una puerta de entrada a agentes infecciosos.

El canal del parto humano está colonizado por microorganismos aerobios y anaerobios que pueden dar lugar a una infección ascendente del amnios y/o a la colonización del recién nacido durante el parto.

**Corioamnionitis:** Es el resultado de una invasión microbiana del líquido amniótico, por lo general como consecuencia de una rotura prolongada de las membranas corioamnióticas. A veces la infección amniótica sucede cuando las membranas están aparentemente intactas o su tiempo de rotura ha sido corto. Puede ser asintomática u ocasionar fiebre en la madre con o sin signos locales o generales de corioamnionitis.

**Neumonía congénita:** La aspiración o ingestión de las bacterias del líquido amniótico pueden conducir a una neumonía congénita o a una infección sistémica, con manifestaciones que se hacen patentes antes del parto (pérdida de bienestar fetal, taquicardia), durante el parto (asfixia perinatal) o después de un periodo de latencia de unas pocas horas (dificultad respiratoria, shock). Cuando esta

aspiración o ingestión tiene lugar durante el parto, pueden traducirse en una infección en un plazo de 1 a 2 días. (32)

La reanimación en el parto sobre todo si conlleva una intubación endotraqueal, la introducción de un catéter en los vasos umbilicales o ambas maniobras, se asocia a un mayor riesgo de infección bacteriana.

**Infección sistémica:** Se ha demostrado una reducción de las concentraciones de inmunoglobulinas y otros factores inmunitarios en los recién nacidos a término y pre término, así como un descenso en el funcionamiento de los neutrófilos y otras células que participan en la respuesta contra infecciones. La tasa de infecciones sistémicas en los recién nacidos es baja si no existen factores de riesgo obstétricos y neonatales

## **Sepsis**

hablar de sepsis neonatal es considerar una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en esta etapa, de la vida la sepsis neonatal se define como la enfermedad sistémica acompañada de bacteriemia que se presenta en 1-10 / 1000 nacidos vivos, que según datos de la OMS presenta tasa de mortalidad desde el 13-50% en países en vías de desarrollo es la segunda causa de mortalidad neonatal en México ocupando el 7.9% de las defunciones por infecciones a cualquier nivel, pero entre las infecciones más mortales encontramos la infección de las vías respiratorias bajas que ocupa el 5.8% del total de los fallecimientos, seguido de las infecciones intestinales ( 2.5% del total) la sepsis en el periodo neonatal que dura hasta los 28 días de vida se divide en tres tipos

– la sepsis temprana

que se presenta en el periodo comprendido entre el nacimiento hasta el día 5 de vida hay autores que señalan hasta la semana de vida y la sepsis tardía la cual se extiende más allá de la semana de vida los agentes involucrados llegan al recién nacido por contaminación relacionada con la ruptura de membranas o por aspiración ( 23)

Aunque la RPM se asocia con una tasa baja de complicaciones, puede originar una morbilidad neonatal importante. (9)

dando como resultado complicaciones fetales como: Aborto, cuando ocurre al principio de la gestación. Embarazo extramembráneo que puede ocasionar deformaciones de origen postural, amputaciones y bridas, como mayor incidencia de cefalohematoma y sufrimiento fetal. Prolapso del cordón e Infecciones que es una de las más temidas y frecuentes (13) la cual puede culminar en sepsis.

la sepsis sigue siendo causa importante y quizás inaceptablemente alta de mortalidad y morbilidad en las unidades neonatales. La sepsis de inicio temprano o perinatal afecta a 1-2 de 1000 recién nacidos de término (5) y llega a afectar hasta 19 de 1000 prematuros menores de 1000 grs (6). La sepsis tardía o intrahospitalaria a su vez afecta a un 2 a 5% de todos los recién nacidos hospitalizados y hasta un 15% de los



Recien Nacidos ingresados en la Unidad de Terapia Intensiva por más de 48 horas (7). Los prematuros son los más afectados, desarrollando sepsis nosocomial un 25-50% de los menores de 29 semanas y un 50 a 80% de los menores de 25 semanas. Por otra parte, las tasas de mortalidad en recién nacidos son aún tan altas como un 30% a 50% (8).

El pronóstico perinatal y el manejo está relacionado con la edad gestacional al momento en que se rompen las membranas.(14)

La RPM previsible es la que ocurre antes de la viabilidad fetal. Este límite de viabilidad varía de acuerdo a cada institución y experiencia de las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN). En algunos países se le considera cuando es menor de 23 semanas de gestación.(15) La RPMP que ocurre antes de las 26 semanas complica del 0.6-0.7% de los embarazos. El pronóstico neonatal es muy malo, ya que el nacimiento inmediato es letal.(15, 16)

La RPM remota del término es la que se presenta de la viabilidad fetal hasta las 32 semanas de gestación. Este grupo es el que más se beneficia del manejo conservador, ya que en el nacimiento inmediato en recién nacidos con un peso menor a 1,500 gramos se asocia a elevadas complicaciones relacionadas con la prematuridad, por lo que se debe procurar prolongar el embarazo con el objetivo de reducir la morbilidad perinatal secundaria a prematuridad, vigilando estrechamente la presencia de infección, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (DPPNI), trabajo de parto y compromiso fetal debido a compresión del cordón umbilical.(14,17)

La RPM cerca del término es cuando se presenta de las 32 a 36 semanas de gestación. El principal riesgo para el neonato en este caso, consiste en que es más la infección que las complicaciones de la prematuridad.

En general, la supervivencia neonatal es alta y las secuelas son poco comunes después de las 32 semanas de gestación. La RPMP se presenta en el 3% de los embarazos y es responsable de una tercera parte de los nacimientos pretérmino, se le ha relacionado hasta con un 10% de la mortalidad perinatal. La frecuencia y severidad de las complicaciones neonatales después de la RPMP varían de acuerdo a la edad gestacional. Existe, además, riesgo de corioamnioitis, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (DPPNI) (4-12%), y compresión del cordón umbilical debido al oligohidramnios.(14,15,18)

Los riesgos más importantes para el feto con RPMP son las complicaciones de la prematuridad. El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) es la complicación más seria en todas las edades gestacionales antes del término. La enterocolitis necrozante (ENC), hemorragia intraventricular (HIV) y sepsis son poco comunes en la RPMP cerca del término.(15,19) La sepsis perinatal es 2 veces más común en la RPMP, en comparación con los recién nacidos pretérmino, después del parto con membranas intactas.(15,20)

La RPMP y la inflamación intrauterina han sido asociadas a daño neurológico fetal y con posibilidad de daño a la sustancia blanca cerebral. Se ha reportado mayor incidencia de hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, displasia broncopulmonar, parálisis cerebral y muerte neonatal en fetos expuestos a infección intrauterina. Se considera que existe una relación entre la infección subclínica intraamniótica y estas complicaciones neonatales graves, ya que estudios realizados en humanos y animales sugieren una asociación entre las concentraciones elevadas de citoquinas proinflamatorias en el líquido amniótico incluyendo la interleucina 1,6 y estas complicaciones neonatales.(15,17,18) Asimismo, se ha reportado que el síndrome de respuesta fetal inflamatoria representa un estado de respuesta fetal aguda similar al que ocurre en el estado de choque séptico del adulto. La interleucina 6 > 11 pg/ml en sangre fetal tomada por cordocentesis es el elemento principal para el diagnóstico de dicho síndrome.(21,22)

El riesgo de infección se eleva con disminución de la edad gestacional al momento de la RPM y con el tiempo de duración de la latencia. La corioamnioitis se presenta del 13 a 60% en pacientes con RPMP remota del término, El riesgo de muerte fetal es del 1-2% en la RPMP remota del término y está relacionada con infección y compromiso del cordón umbilical.(15,17,18)

En embarazos de término, la apoptosis, la activación de enzimas catabólicas como las colagenasas y fuerzas mecánicas resultan en la ruptura de membranas. La RPMP probablemente ocurre por la prematura activación de estas vías y también está relacionada a procesos patológicos vinculados con infección o inflamación.(18,23)

Los principales contribuyentes al mal resultado perinatal en el caso de RPM son la hipoplasia pulmonar, la severidad y persistencia del oligoamnios, y la prematuridad.(29-30). La hipoplasia pulmonar letal raramente ocurre en roturas de membranas más allá de las 24 semanas, probablemente porque la fase crítica del desarrollo pulmonar (fase canalicular) tiene lugar entre las semanas 17 y 24 de gestación.(29). La hipoplasia pulmonar va a depender de la edad gestacional (EG) en el momento de la amniorrexia, del oligoamnios severo y persistente, y del intervalo desde la amniorrexia hasta el momento del parto.(28-30). El oligoamnios severo se relaciona con un peor pronóstico de la gestación<sup>2</sup> y la prematuridad va a ser un factor crucial en la evolución del recién nacido.

## 2 . 1 Síntesis del proyecto:

Se elaborara un estudio de cohorte en la poblacion de recién nacidos, en el hospital regional de rio blanco en el periodo comprendido entre enero de 2014 y diciembre del 2015 con un grupo control y un grupo expuesto a ruptura de membranas describiendo la incidencia en la unidad, las complicaciones mas frecuentes morbilidad y mortalidad reportada durante el periodo de estudio

## Planteamiento del problema

No existen estudios sobre morbilidad y mortalidad asociada a ruptura prematura de membranas en la unidad por lo cual es importante realizar un estudio en la unidad con la finalidad de determinar el impacto generado en la población pediátrica expuesta a ruptura de membranas y así mismo plantear estrategias con la finalidad de disminuir la incidencia morbilidad y mortalidad en nuestra unidad

## 2.2 Justificación

No existen estudios sobre ruptura de membranas y su repercusión en la morbilidad y mortalidad en los neonatos en el hospital regional de rio blanco con este estudio se pretende identificar clasificar y posiblemente prevenir estas complicaciones y así mismo abatir la morbilidad y mortalidad neonatal en nuestra unidad

## 2.2 Objetivos

### General

Determinar la evolución clínica del recién nacido de madre con ruptura prolongada de membranas en el Hospital Regional de Río Blanco.

### Específicos.

- Calcular la prevalencia de la ruptura prolongada de membranas en los nacimientos del HRRB.
- Determinar las variables epidemiológicas del recién nacido de la madre con ruptura prolongada de membranas.
- Establecer la frecuencia de complicaciones infecciosas y la morbilidad en el recién nacido de la madre con ruptura prolongada de membranas.
- Describir el manejo recibido por los recién nacidos de la madre con ruptura prolongada de membranas.
- Calcular la mortalidad y la letalidad de los recién nacidos de la madre con ruptura prolongada de membranas.

### 2.3 Hipótesis

Hipótesis nula: la ruptura prolongada de membranas no se relaciona con un incremento en la morbilidad infecciosa ni en la mortalidad neonatal.

Hipótesis alterna: el recién nacido de la madre con ruptura prolongada tiene elevado riesgo de desarrollar procesos infecciosos y de morir.

## 2. DISEÑO DEL ESTUDIO

### 3.1 Tipo de Investigación.

Experimental: \_\_\_\_\_  
Cuasi-experimental \_\_\_\_\_  
Observacional:   X  

### 3.2 Tipo de Diseño.

Experimento o ensayo clínico \_\_\_\_\_  
Estudio de cohorte   X    
Estudio de casos y controles \_\_\_\_\_  
Estudio Transversal: \_\_\_\_\_  
Revisión de casos: \_\_\_\_\_

### 3.3 Características del Estudio.

Comparativo \_\_\_\_\_      Descriptivo:   X    
Longitudinal   X        Transversal: \_\_\_\_\_  
Prospectivo   X        Retrospectivo \_\_\_\_\_



### **3. METODOLOGÍA.**

#### 4.1 Lugar

Hospital Regional de Rio Blanco, ubicado en el entronque de la autopista Orizaba-Puebla Km 2

#### 4.2 Duración:

1° enero de 2014 a 31 de diciembre de 2015.

#### 4.3 Universo:

Niños nacidos en el Hospital Regional de Río Blanco.

#### 4.4 Unidades de Observación:

Pacientes

Expedientes clínico.

#### 4.5 Métodos de Muestreo:

Se utilizara en siguiente formato para la recoleccion de datos

Hopital Regional de Rio Blanco Dpto. de Pediatria.

-Formato de Captura de datos (PROTOCOLO DE INVESTIGACION)

MADRE:

Edad: \_\_\_\_ Edad Gestacional: \_\_\_\_ No de Gesta: \_\_\_\_ RN vivos: \_\_\_\_ RN muertos: \_\_\_\_

Infecciones Vaginales SI ( ) NO ( ) Flujo Trasvaginal SI ( ) NO ( )

IVU SI ( ) NO ( )

Tratamiento Recibido: \_\_\_\_\_ No de Dias: \_\_\_\_\_

Trauma Vaginal: ( )

RPM SI ( ) NO ( ) No de Horas: \_\_\_\_\_

RECIEN NACIDO:

Via Parto: ( ) Cesarea ( ) Producto Unico ( ) Gemelar: ( ) No de gemelo . \_\_\_\_

Sexo: Hombre ( ) Mujer ( ) Edad gestacional \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ APGAR -7 ( ) +7 ( ) SA: \_\_\_\_

Prematurez Extrema ( ) Prematurez ( ) Prematurez Tardia ( ) Termino: ( ) Posttermino ( )

Reanimacion: No se realiza ( ) Aspiracion por sonda ( ) Laringoscopia ( )

O2 Flujo libre ( ) VPPI ( ) Intubacion Enotraqueal: ( ) Compresiones Toracicas: ( )

Adrenalina: ( ) Bicarbonato: ( )

Ruta:

Zona de transicion ( ) Cuidados Intermedios ( ) Cuidados Intensivos ( )

Patologias:

Asfisia ( ) Sindrome de Mala adaptacion: ( ) Taquipnea transitoria: ( ) Membrana Hialina: ( )

Neumonia: ( ) Enterocolitis: ( ) Neuroinfeccion: ( ) Sepsis: ( ) Alteraciones Dermatologicas: ( )

Conjuntivitis: ( ) Onfalitis: ( ) Ictericia: ( ) Mala Succion: ( ) Hemopatias ( )

Otra: \_\_\_\_\_

Tratamiento Hospitalario

Uso de Oxigeno: Casco o Mascarilla ( ) CPAP ( ) Ventilador ( ) V.A.F.O ( ) Uso de Surfactante: ( )

Soluciones Enterales ( ) Nutricion Parenteral ( ) Fototerapia ( ) Exanguinotrasfucion ( )

Otro: \_\_\_\_\_

Uso de Antibioticos: Si ( ) No ( )

Uso de Aminas ( )

Parada Cardiaca ( ) Defuncion Hospitalarias ( ) Envio a Tercer Nivel ( )

Secuelas al egreso.

Ceguera ( ) Hipoacusia ( ) Retraso Mental ( ) Retraso Psicomotor ( ) Muerte cerebral ( )

VARIABLES

Variable	Definicion Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medicion
Madre			
edad	Edad en años de la madre	Numerica discontinua	1.- <20 años 2.- 20-35 años 3.- >35 años
Edad gestacional	Edad en semanas de gestacion	Numerica discontinua	1.- menos de 37 sdg 2.-de 37.1-41.6 sdg 3.-de mas de 42 sdg
Recien nacidos vivos	Numero de productos nacidos vivos	Numerica discontinua	Numero de recien nacidos vivos
Recien nacidos muertos	Numero de productos nacidos muertos incluyendo abortos	Numerica discontinua	Numero de recien nacidos muertos
Infecciones vaginales	Presencia o ausencia de infecciones vaginales en la madre durante el embarazo	dicotomica	1.- SI 2.- NO
Flujo trasvaginal	Presencia de flujo trasvaginal en la madre durante el embarazo	dicotomica	1.-SI 2.-NO
Infecciones de vias urinarias	Presencia infecciones de vias urinarias durante el embarazo	dicotomica	1.-SI 2.-NO
Tratamiento de la infeccion de vias urinarias recibido	Tratamiento recibido durante la infeccion de vias urinas materna	dicotomica	1.-SI 2.-NO
Tipo de tratamiento de la infeccion de vias urinas recibido	Nombre de medicamentos utilizados en el tratamiento la infeccion de vias urinarias	Cualitativa nominal	Nombre de los medicamentos

Numero de dias del tratamiento de la infeccion de las via urinarias	Cantidad de dias de tratamiento recibido para infeccion de vias urinarias	Numerica discontinua	Numero de dias de tratamiento
Coriamnioitits	Presencia de coriamnioitits durante el embarazo	dicotomica	1.-SI 2.-NO
Trauma vaginal	Pesecia de lesiones o antecedentes de multiples manipulaciones ginecologicas durante el trabajo de parto	dicotomica	1-SI 2.-NO
Ruptura prematura de membranas	Antecedente de ruptura prematura de mambranas	dicotomica	1.-SI 2.-NO
Numero de Horas de la ruptura de Membranas	Cantidad de horas trascurrida entre la ruptura prematura de membranas y el nacimiento	Numerica discontinua	1.- menos de 12 hrs 2.- de 12 a 24 hrs 3.- mas de 24 hrs
RECIEN NACIDO			
Via de nacimiento	Tipo de forma de nacimiento	dicotomica	1.- Parto 2.- Cesarea
Cantidad de Productos	Cantidad de recien nacidos	dicotomica	1.- unico 2.- cesarea
Sexo del Recien Nacido	Sexo del producto	dicotomica	1.-Hombre 2.-Mujer
Peso	Peso de producto en grs	Numerica discontinua	1.-menos de1000 gras 2.- de 1001-1500 grs 3.-de 1501-1999 grs 4.-de 2000-2500 grs 5.-de 2501-3500 grs 6.-de mas de 3500 grs
APGAR	Valoracion APGAR a los 5 minutos de vida	Dicotomica	1.-menos de 7 2.-mas de 7

	extrauterina		
SILVERMAN ANDERSEN	Valoracion de silverman-andersen a los 5 minutos de vida extrauterina	Numerica discontinua	1-10
PREMATUREZ	Grado de Madurez de acuerdo a la Edad Gestacional	Numerica discontinua	1.-prematurez extrema (-30sdg) 2.-pretermino (30.1-33.6 sdg) 3.-termino (37.1-41.6 sdg) 4.-posttermino ( mas de 42 sdg)
REANIMACION NEONATAL	Tipo de Reanimacion Neonatal	Numerica discontinua	1.-No se reliza 2.-aspiracion por sonda 3.-laringoscopia 4.-o2 a flujo libre 5.-Ventilacion a presion positiva intermitente 6.-intubacion endotraqueal 7.-compresiones toracicas 8.- adrenalian IV 9.-bicarbonato
Ruta de ingreso a Neonatos	Categoria al ingreso al servicio de neonatologia	Numerica discontinus	1.-zona de transicion 2.-cuidados intermedios 3.-cyuidados intensivos
Dias de Hospitalizacion	Cantidad en numero de dias	Numericas continuas	Numerica continua
Patologias	Tipo de patologias asociadas ala ruptura de membranas	Numerica discontinua	1.-asfixia 2.-sindrome de mala adpatacion pulmonar 3.-taquipnea transitoria 4.-membrana hialina 5.-Neumonia congenita 6.-enterocolitis 7.-neuroinfeccion 8.-sepsis 9.-alteraciones dermatologicas 10.-conjuntivitis 11.-ictericia 12.-hemopatiias 13.-alteraciones cardiacas 13.-secuelas neurologicas 15.-alteraciones oseas
TRATAMIENTO HOSPITALARIO	Tratamiento hospitalario	Numericas discontinua	1.-no uso 2.-oxigeno a flujo libre

	recibido		<ul style="list-style-type: none"> <li>3.-casco o mascarilla</li> <li>3.-CPAP nasal</li> <li>4.-Ventilador</li> <li>5.-V.A.F.O.</li> <li>6.-Uso de surfactante</li> <li>7.-soluciones enterales</li> <li>8.-nutricion paraenteral</li> <li>9.-Fototerapia</li> <li>10.-exanguinotrasfucion</li> <li>11.-salinoferesis</li> </ul>
USO DE ANTIBIOTICOS	Uso de antimicrobianos durante su estancia en la unidad de cuidaddos intensivos neonatales	dicotomica	<ul style="list-style-type: none"> <li>1.-SI</li> <li>2.-NO</li> </ul>
DIAS DE ESQUEMA ANTIMICROBIANO	Cantidad en numero de dias de antimicrobianos utilizados	Numerica discontinua	<ul style="list-style-type: none"> <li>1.-menos de 3 dias</li> <li>2.-de 3-7 dias</li> <li>3.-de 8-14 dias</li> </ul>
PARADA CARDIACA	Estado postparo asociado a ruptura de membrana y sus complicaciones	Numerica dicotomica	<ul style="list-style-type: none"> <li>1.-SI</li> <li>2.-NO</li> </ul>
SECUELAS	Secuelas relacionadas al mes de vida extrauterina	Numerica discontinua	<ul style="list-style-type: none"> <li>1.-ceguera</li> <li>2.-hipoacusia</li> <li>3.-retraso mental</li> <li>4.-retraso psicomotor</li> <li>5.-muerte cerebral</li> </ul>
ENVIOS A TERCER NIVEL	Necesidad de de envio a tercer nivel de atencion	dicotomica	<ul style="list-style-type: none"> <li>1.-SI</li> <li>2.-NO</li> </ul>
DEFUNCION	defuncion relacionadas con la ruptura prematura de membranas	dicotomica	<ul style="list-style-type: none"> <li>1.-Si</li> <li>2.-No</li> </ul>

#### 4.6 Tamaño de la Muestra:

se utilizara en programa Epidat 4.0

Criterios de Inclusión:

- Neonatos nacidos en el Hospital Regional de Río Blanco por vía vaginal o cesárea con ruptura de membranas > 12 horas de evolución determinada por gineco-obstetra del mismo hospital.

4.8 Criterios de Exclusión:

- Recién nacidos con manipulación previa por partera u otro médico en medio no hospitalario.
- Diagnóstico de ruptura prolongada de membranas establecido en otro hospital.
- Recién nacidos con malformaciones congénitas mayores.
- Edad gestacional <34 semanas.

4.9 Criterios de Eliminación:

- Expedientes incompletos o ausentes



#### 4.10 Variables en Estudio.

Variables Dependientes

Resultados:

## BIBLIOGRAFIA

- 1.-canavat TP, Simhan HN, Caritis S. An Evidence-Based Approach to the Evaluation and Treatment of Premature Rupture of Membranes: Part I Obstet Gynecol Surv 2004;59,(9): 669-77.
2. Menon R. Spontaneous preterm birth, a clinical dilemma: etiologic, pathophysiologic and genetic heterogeneities and racial disparity. Acta Obstet Gynecol Scand. 2008; 87(6):590–600. [PubMed: 18568457]
- 3.La santé du nouveau-né quatre millions de nouveau-né Meurt chaque année, bien qu'il EXISTE des intervenciones efficaces et peu chères.2006.Disponible en: URL: Disponible en: <http://www.dcp2.org/file/92/DCPP-MDGs-French.pdf>.
- 4.El joven Grupo de Estudio bebés OMS. Etiología bacteriana de las infecciones bacterianas graves en los niños pequeños en los países en desarrollo: resultados de un estudio multicéntrico Pediatr Infect Dis J.1999;18:. S17-S22
5. Avery M.E., Tooley W.H., Séller J.B., et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. Pediatrics 1987; 79: 26-30.
6. Gregory G.A., Kitterman J.A., Phibbs R.H., et al. Treatment of the idiopathic respiratory distress syndrome with continuous positive airway pressure. N Engl J Med 1971; 284: 1333-40.
7. Barrie H. Simple method of applying continuous positive airway pressure in respiratory distress syndrome. Lancet 1972, 1: 776-777.
8. Ahlstrom H., Joson B., Svenningsen N.W. Continuous positive airway pressure with a face chamber in early treatment of idiopathic respiratory distress syndrome. Acta Paediatr Scand 1973; 62: 433-436.
9. Doody DR, Patterson MQ, Voigt LF. Risk factors for the recurrence of premature rupture of the membranes. Paediatr Perinat Epidemiol 1997;11:96-106.
10. Alger LS, Lovchik JC, Hebel JR. The association of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and group B streptococci with preterm premature rupture of the membranes and pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 1988;159:397-404.
11. French JL, McGregor JA. The pathophysiology of premature rupture of membranes. Semin Perinatol 1996;20:344-68.
12. Berkowitz GS, Blackmore-Prince C, Lapinski RH. Risk factors for preterm birth subtypes. Epidemiology 1998;9:279-85.

13. Revista Cubana de Medicina General Integral.2010; 26(4)682-693
14. Scott Taylor C, Kimberly G, Calvin H. Premature rupture of the membranes: an evidence-based approach to clinical care. Am J Perinatol 2001; 18: 397-413.
15. Mercer B. Preterm premature rupture of the membranes. Obstet Gynecol 2003; 101: 178-93.
16. ACOG Practice Bulletin Number 80. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Premature rupture of membranes. April, 2007.
17. Royal College of Obstetricians and Gynecologist. Preterm prelabour rupture of membranes. Green-Top Guideline No. 44. London: RCOG; 2006.
18. Mercer B. Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. Obstet Gynecol Clin N Am 2005; 32: 411-28.
19. Bottoms SF, Paul RH, Mercer BM, MacPherson CA, Caritis SN, Moawad AH, et al. Obstetric determinants of neonatal survival: antenatal predictors of neonatal survival and morbidity in extremely low birth weight infants. Am J Obstet Gynecol1999; 180: 665-9.
20. Seo K, Mc Gregor JA, French JI. Preterm birth is associated with increased risk of maternal and neonatal infection. Obstet Gynecol 1992;180: 665-9.
21. Romero R. Premature rupture of the membranes. In Reece A, Hobbins J: Medicine of the fetus and mother. 2nd ed. USA: Lippincott-Raven; 1998. p. 1581-1625.
22. Gómez R, Romero R, Ghezzi F, et al. The fetal inflammatory response syndrome (FIRS). Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 194.
- 23 Allahyar J, Galan H. Premature rupture of membranes. emedicine. August, 2006.
- 24.-)cultivos positivos y su relacion con sepsis neonatal en unidad de cuidados intensivos en hospital de guadalajara, Mexico . Salvador sanchez guzman
- 26 ISSN-0300-9041 Volumen 76, núm. 9, septiembre 2008
- 27.-)Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes.
- 28.-)Winn HN, Chen M, Amon E, Leet TL, Shumway JB, Mostello D. Neonatal pulmonary

hypoplasia and perinatal mortality in patients with midtrimester rupture of amniotic membranes. A critical analysis.

29.- Lauria MR, Gonik B, Romero R. Pulmonary hypoplasia. Pathogenesis, diagnosis, and antenatal prediction.

30.-Rotura prematura de membranas en edad previsible, Vol. 48. Núm. 11.Elsevier.

31.-Premature Rupture of the Fetal Membranes The New England Journal of Medicine

338(10): 663-670, Ref.: 50

.

32.-Nelson Tratado de Pediatría cap 86,pp 550-559; cap 87 pp 560,cap 98 pp 624

33.- Manual Harriet Lane de Pediatría para la asistencia pediátrica ambulatoria,cap 17 Neonatología pp 399

#### 4.11 **Recolección de Datos.**

**4.12 Prueba Piloto:**

**4.13 Plan de Análisis:**

**4.2 Aspectos éticos:**

**4.3 Resultados esperados. Productos entregables.**

#### 4. ORGANIZACIÓN

##### 5.1 Recursos

5.1.1 Recursos Humanos

5.1.2 Recursos Materiales

##### 5.2 Capacitación de Personal

.

##### 5.3 Financiamiento

Autofinanciado: \_\_\_\_\_

Financiado: \_\_\_\_\_

(llenar en caso de ser financiado)

FORMATO OBLIGATORIO DE SER LLENADO (Llenar formato de Presupuesto):

INTERNO \_\_\_\_\_

EXTERNO \_\_\_\_\_

(En caso de Financiamiento Externo, indicar fuente y monto.)

FUENTE: \_\_\_\_\_

MONTO: \_\_\_\_\_

**PRESUPUESTO**

**Protocolo Num:** \_\_\_\_\_ (Registro de la Corrdinación Estatal de Investigación)

**Investigador Responsable:**

**RECURSOS HUMANOS**

<b>Recurso</b>	<b>No Participantes</b>	<b>Tiempo/Mes</b>	<b>Costo Unitario/Mensual</b>	<b>Costo subtotal (1)</b>	<b>Costo Total (2)</b>
<b>Subtotal</b>					

- (1) Costo por un año
- (2) Costo por dos años

**Protocolo Num:** \_\_\_\_\_

**Investigador Responsable:**

**RECURSOS MATERIALES**

<b>Subcuenta</b>	<b>Concepto</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Costo Unitario</b>	<b>Costo subtotal</b>
<b>Subtotal</b>				





## **5. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.**

## **6. ANEXOS**

7.1 Formato de recolección de información.

7.2 Tablas figuras, gráficas, tablas.

7.3 Otros documentos relevantes.