



Revista Información Científica

ISSN: 1028-9933

ric@guaso.gtm.sld.cu

Universidad de Ciencias Médicas de Guantánamo
Cuba

Armas López, Marisel; Fernández Falcón, Lisett; Sucet Elías
Armas, Karla; Lobaina Raymond, Gretchen; García Rivera, Niura
Síndrome de respuesta inflamatoria fetal y morbilidad neonatal
Revista Información Científica, vol. 96, núm. 1, 2017, -Febrero, pp. 138-148
Universidad de Ciencias Médicas de Guantánamo
Cuba

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=551764049016>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org



Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Síndrome de respuesta inflamatoria fetal y morbilidad neonatal

Inflammatory response about fetal syndrome and neonatal morbidity

Marisel Armas López, Lisett Fernández Falcón, Karla Sucet Elías Armas, Gretchen Lobaina Raymond, Niura García Rivera

Universidad de Ciencias Médicas. Guantánamo. Cuba

RESUMEN

En la Facultad de Medicina de Guantánamo, durante enero a julio de 2016, se sistematizan referentes relacionados con el Síndrome de respuesta inflamatoria fetal y su influencia en la salud perinatal y neonatal, con el propósito de brindar a médicos generales las bases teóricas que sustenten su autopreparación para el diagnóstico y tratamiento de esta entidad. Se connota el valor que para el diagnóstico del síndrome tienen la determinación de mediadores de la inflamación en el plasma fetal y en el líquido amniótico, así como el antecedente materno de infección intraamniótica con o sin membranas ovulares rotas. Se reconoce la necesidad del uso de antimicrobianos, la extracción oportuna del feto, y la atención integral al neonato, para reducir las complicaciones neonatales.

Palabras clave: recién nacido; síndrome de respuesta inflamatoria fetal; atención neonatal

ABSTRACT

In the Faculty of Medicine Guantanamo, during January to July of 2016, relating related with the fetal inflammatory response syndrome and their influence are systematized in the perinatal and neonatal health,

with the purpose of offering general doctors the theoretical bases that sustain their preparation for the diagnosis and treatment of this entity. The value is connoted that have the determination of mediators of the inflammation in the fetal plasm for the diagnosis of the syndrome and in the amniotic liquid, as well as the maternal antecedent of infection intra amniotic with or without ovular membranes broken. It is recognized the necessity of the antibiotics use, the opportune extraction of the fetus, and the integral attention to the newborn, to reduce the neonatal complications.

Keywords: newborn; fetal inflammatory response syndrome; newborn attention

INTRODUCCIÓN

En Cuba se prioriza la atención a la gestante, al feto y al recién nacido.¹ Estos dos últimos expresan alto riesgo por la diversidad de enfermedades que pueden dañar su salud, dentro de estas se connota el síndrome de respuesta inflamatoria fetal (SRIF)²⁻⁴, que se considera la expresión en el feto del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del adulto.⁵⁻⁶

El propósito de esta revisión es brindar, a los profesionales dedicados a la neonatología, las bases teóricas que le permitan familiarizarse con el SRIF y de esta manera mejorar su autopreparación para su diagnóstico y tratamiento.

DESARROLLO

Definición del SRIF

El SRIF se describió por Romero y colaboradores en 1997⁷, en el feto de una gestante con trabajo de parto pretérmino y rotura prematura de membranas ovulares (RPMO). Hoy se acepta en cualquier momento de la gestación, como una condición clínica del feto caracterizada por la presencia intraútero de una reacción inflamatoria sistémica secundaria a la activación de inmunidad innata fetal, que se expresa bioquímicamente por el incremento en la concentración plasmática fetal de interleucina (IL)6 (IL-6) superior a 11mg/ml, obtenida mediante cordocentesis.⁸

El SRIS, también se manifiesta por el aumento de la metaloproteinasa 9 en plasma.⁹

Significado clínico del SRIF¹⁰⁻¹³

La mayoría de los casos afectados por SRIF tienen un parto a las 48 horas de realizado el diagnóstico y presentan un aumento en la morbilidad y mortalidad perinatal, neonatal y a largo plazo², que se manifiesta en el neonato por depresión al nacer, distrés respiratorio severo, sepsis neonatal, neumonía, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, falla multiorgánica, enterocolitis necrotizante, encefalopatía neonatal y leucomalaciaperiventricular (yposterior parálisis cerebral infantil en el 60-80 % de los casos), entre otras complicaciones que pueden conducir a la muerte fetal o neonatal

Factores determinantes del SRIF¹⁴⁻²¹

El SRIF incide en 20-70 % de los fetos infectados con infección intraamniótica documentada.¹⁰ La infección puede ser adquirida por vía genital ascendente, originada a nivel cervicovaginal, espacio coriodecidual, seguido del desarrollo de corioamnionitis y vasculitis, funisitis e infección fetal; en el 2-10 % se origina por vía hematógena.

Aunque hasta un 30 % de los casos tienen cultivos negativos en líquido amniótico, lo que sugiere que otros factores pueden provocar el SRIF, por ejemplo, la hipoxia crónica, fenómenos inmunológicos e isquémicos.

Aproximación a la fisiopatología de la respuesta inflamatoria fetal²²⁻²⁵

Durante la vida intrauterina, varios mecanismos determinan la respuesta inflamatoria fetal, entre ellos: la deleciónclonal de linfocitos T en el timo; la inactivación funcional y la actividad de células funcionales reguladoras en el timo y órganos linfoides secundarios.

Por otra parte, la funisitis se asocia con activación endotelial, un mecanismo clave en el desarrollo del daño orgánico. La invasión microbiana fetal puede resultar en que el SRIF progrese a disfunción multiorgánica, shock séptico y quizás muerte intrauterina en ausencia de finalización oportuna del embarazo.

Diagnóstico del SRIF^{7-9,11-12}

La limitación en el diagnóstico es que se requiere de procedimientos invasivos para la determinación de biomarcadores del SRIF en el líquido amniótico o en sangre del cordón umbilical tomada mediante una cordocentesis, o la aplicación de otras tecnologías diagnósticas no siempre disponibles.

La comprobación de concentraciones de IL6 mayores de 11 pg/mL, y, de niveles elevados de proteína C reactiva en sangre de cordón umbilical del feto, indican el diagnóstico del SRIF. Se refiere, que la presencia de neutrófilos en el líquido amniótico es de origen fetal, y son una manifestación de la respuesta de este al proceso inflamatorio intraamniótico. Se reconocen otros biomarcadores en líquido amniótico, entre ellos: neutrófilo defensor 2, neutrófilo defensor 1, calgranulin C, calgranulin A y calprotectin (compuesto de calgranulin A con el B).

Algunos investigadores consideran que, por la alta correlación entre infección e inflamación de la cavidad amniótica y los hallazgos de microorganismos en el líquido amniótico, resulta adecuado el diagnóstico mediante un cultivo positivo del líquido amniótico.

La evaluación histológica del cordón umbilical y del corion es una opción para el diagnóstico del SRIF. La expresión histopatológica de la respuesta inflamatoria fetal es la presencia de funisitis y la vasculitis coriónica.

La funisitis (inflamación del cordón umbilical como manifestación del proceso infeccioso en el cordón umbilical), está asociada con activación endotelial (importante en el desarrollo del daño orgánico) y con una elevada concentración de citoquina (la controversia está en que si es de origen fetal o placentario); en este caso, la afección de la vena se relaciona más con una infección precoz y el daño arterial indica infección establecida.

Finalmente, la invasión microbiana fetal puede resultar en que el SRIF progrese a disfunción multiorgánica, shock séptico y muerte intrauterina, si no se finaliza el embarazo.

El binomio madre-feto y el SRIF^{5-7, 12-13}

Para el neonatólogo es importante el dominio de las implicaciones del SRIF en todos los órganos involucrados con el fin de comprender los cambios fisiológicos que ocurren en la adaptabilidad fetal. Al asumir que se produce una disfunción multiorgánica fetal secundaria a una noxa cuya consecuencia es la inflamación, se analizan las respuestas de los

diferentes órganos del feto que se constituyen en órganos diana en el SRIF, por ejemplo:

 **Corazón fetal:** Los fetos con RPMO, sobre todo aquellos con infección intraamniótica, por el efecto de productos bacterianos y citoquinas proinflamatorias sobre el corazón fetal, pueden presentar depresión de la contractilidad del miocardio fetal y al aumento de la resistencia al llenado pasivo ventricular por disminución de la distensibilidad ventricular. Es posible que fetos con estas alteraciones hemodinámicas no logren mantener el gastocardiaco y una adecuada perfusión cerebral, lo que contribuye en la fisiopatología de la leucomalacia periventricular y la parálisis cerebral.

Estos hallazgos se han descrito en el ventrículo izquierdo de fetos con infección intraamniótica pero no en el derecho, pero los mecanismos involucrados en la génesis de estos eventos permanecen parcialmente incomprendidos.

Se plantea que puede derivar de una invasión microbiana del pulmón fetal cree una respuesta local inflamatoria y la sangre transportada del pulmón a la aurícula izquierda contenga mayores concentraciones de factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), IL 1 β y otros factores cardiodepresores ausentes en la sangre que llega a la aurícula derecha o porque las alteraciones en el Eco-Doppler se identifican de modo más fácil de debajo de la válvula mitral.

También se plantea que la disfunción ventricular está relacionada con el efecto de los lipopolisacáridos bacterianos (LPS) o endotoxinas, componentes de la pared celular de bacterias gram negativas, que unidos a la proteína asociadora de lipopolisacáridos (LPB) forman un complejo LPS-LPB que a su vez se une al receptor CD14, presente en la superficie de neutrófilos, macrófagos y monocitos. La interacción del receptor CD14 con el complejo LPS-LPB inicia la traducción de señales con la participación del receptor TLR4, esto acciona la proteincinasa activada por mitógenos y la vía del factor nuclear κ B. Todo resulta en la producción de citoquinas proinflamatorias: FNT- α y la IL.

 **Pulmón fetal:** se produce una displasia bronco-pulmonar, posiblemente por la exposición crónica del feto a productos microbianos y al incremento de la IL-1-B, IL6 e IL8 que aumentan la apoptosis de las células pulmonares, esto se acompaña de una inhibición del desarrollo microvascular, de la expresión del factor endotelial de crecimiento vascular y de otros factores angiogénicos

circulantes. No obstante, la exposición intraamniótica pulmonar a IL-1 alfa mejora la compliancia pulmonar, por el incremento en la síntesis de mRNA, lípidos y proteínas de expresión del surfactante A y B, lo cual sugiere que la inflamación pulmonar acelera el fenómeno de maduración pulmonar.

 **Cerebro fetal:** se han propuesto los siguientes mecanismos determinantes de la leucomalaciaperiventricular (LPV):^{12,21}

- a) Inducción de hipotensión fetal e isquemia cerebral.
- b) Estimulación en la liberación y producción de factores tisulares que activan el sistema hemostático y contribuyen a la necrosis por coagulación de la materia blanca periventricular.
- c) Inducción en la liberación del factor activador de plaquetas causante de daño cerebral directo.
- d) Efecto citotóxico directo del FNT- α en los oligodendrocitos y mielina.

Por otra parte, la infección intrauterina causante del SRIF provoca un aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, con la consiguiente transferencia de productos microbianos y citoquinas hacia el sistema nervioso central, con afección de la microglia y astrositos por el FNT- α , IL-1, 6,8 y radicales libres, causantes de necrosis tisular o daño del oligodendrocito, lo cual desencadena la LPV como cuadro subclínico, y el desarrollo de parálisis cerebral.

Además, se reconoce que la hipoxemia crónica en ausencia de infección bacteriana es una causa de SRIF. Se han precisado la elevación en el plasma fetal de citoquinas proinflamatorias (IL6 y FNT- α), en ausencia de cultivo positivo de líquido amniótico, por lo que esta elevación no es un marcador específico de infección que induzca SRIF, en contraste, la elevación en el líquido amniótico de IL6 se asociado solo con la respuesta inducida por los LPS que inducen SRIF.

 **Riñón fetal:** en los fetos con un índice de líquido amniótico (ILA) menor a 2 cm, se precisa una respuesta fetal (poseen una concentración más alta de IL6 medida en cordón umbilical al momento del nacimiento), una respuesta inflamatoria intraamniótica (concentraciones incrementadas de IL6, IL1-B, FNT- α en el líquido amniótico); y una respuesta materna (tasas más altas de corioamnionitis histológica y clínica), comparado con las pacientes con ILA mayor a 2 cm. Otra observación es que, en el oligohidramnios, el líquido amniótico disminuye sus propiedades antimicrobianas, y se puede ocurrir una redistribución de flujo

sanguíneo hacia fuera de los riñones como respuesta del huésped a los productos microbianos y contribuir con el oligohidramnios.

 **Sistema hematopoyético fetal:** Dos de cada tres fetos con SRIF desarrollan neutrofilia, probablemente por una mayor concentración plasmática del factor estimulador de colonias de granulocitos; tienen un incremento en el recuento de glóbulos rojos totales, sin relación con modificaciones en la PO₂ o en el pH en la vena umbilical. Se han observado cambios en la activación del sistema monocito-neutrófilo.

 **Timo fetal:** Se ha observado que en fetos con SRIF presentan depleción de los timocitos resultado de una depleción linfocitaria de la corteza y de la médula del timo probablemente por la apoptosis inducida por glucocorticoides y estrés fetal durante la respuesta de fase aguda o por el efecto mediado por IL-1.

 **Glándulas adrenales:** Los fetos con SRIF tienen evidencia endocrina de estrés, expresado por un incremento del cortisol plasmático fetal.¹⁸

 **Piel fetal:** El estudio de la piel de fetos nacidos de madres con corioamnionitis, expresan mas Toll Like Receptor 2 (TLR2); los que también se expresan en la infiltración inflamatoria mononuclear de la unión dermo-epidérmica, manifestada por dermatitis fetal. Por lo que se postula que la piel fetal es capaz de reconocer la presencia de microorganismos a través de la expresión de receptores de patrones de reconocimiento.

En el SRIF, como mecanismo compensatorio, se produce una respuesta de la madre muy similar a la respuesta del feto. se describe que ante el ingreso de microorganismos a la cavidad amniótica, se desencadena una respuesta inmune materna, mediada por la activación del sistema fagocítico mononuclear (respuesta innata), liberación de mediadores de la inflamación (IL1,6,8, FNT- α y acción específica en receptores p22 y p72, factor estimulante de colonias, destacando la liberación de IL1 que estimula la contracción de la fibra miométrial por la liberación de uterotoninas, prostaglandinas, oxitocina, factor activador de plaquetas y endotelina 1, los cuales aunados a los LPS bacterianos provocarían el inicio del trabajo de parto de causa materna.⁷

Por otra parte, al existir fenómenos de isquemia uteroplacentaria e hipoxia crónica se produciría un aumento en la actividad colagenolítica mediado por metaloproteinasas (MMP2, MMP9, factor inhibidor tisular de MMP, IL6, IL8, FNT- α y prostaglandina E2, con la consecuente

disminución en la expresión de receptores de progesterona y el estímulo para el inicio del trabajo de parto.⁶

Estrategias en el manejo del SRIF⁴⁻¹¹

Las alternativas terapéuticas para limitar el desarrollo y mantenimiento del fenómeno inflamatorio fetal y asegurar la supervivencia y calidad de vida del futuro neonato son: a) la interrupción del embarazo, b) la administración de antibióticos específicos si hay infección intrauterina, o tener en cuenta una cobertura amplia para las bacterias gramnegativas y grampositivas, anaerobias, c) administración de agentes que regulen la respuesta inflamatoria, d) la atención neonatal integral con calidad e) una combinación de todas las alternativas.

Las pacientes no podrán ser sometidas a trabajo de parto laborioso, ni a inducciones que no aseguren una respuesta adecuada. La vigilancia adecuada del bienestar fetal deberá ser una condición, si se considera que la infección puede generar daño placentario y la aparición de asfixia.

Se considera que el SRIF, de acuerdo a su intensidad y edad gestacional de presentación puede inducir el parto en el momento oportuno o provocar un daño tisular fetal severo con sobrevida o su muerte, de manera que se establece que el pronóstico perinatal de estos fetos, de manera general es desfavorable, lo que implica que el neonatólogo, de forma apremiante, indique el tratamiento con antimicrobianos y que mantenga una estrecha vigilancia para el diagnóstico precoz y la intervención temprana de las complicaciones.

CONSIDERACIONES FINALES

Se ofrecen bases teóricas para la comprensión del diagnóstico y tratamiento del SRIF, cuyo dominio reviste particular importancia para el neonatólogo, dado que este guarda relación con la morbilidad y mortalidad neonatal.

Se reitera el valor del estudio de mediadores de la inflamación en el plasma fetal y en el líquido amniótico, y del antecedente materno de infección intraamniótica con o sin membranas ovulares rotas, para el diagnóstico del SRIF, y la necesidad del uso de antimicrobianos; la extracción oportuna del producto de la concepción; y la atención integral al neonato, para reducir las complicaciones neonatales a corto y largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Colectivo de autores. Neonatología. Diagnóstico y tratamiento. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2012.
2. Alan Tita T.ReMedGO:Corioamnionitis.Perublogs 2 [Internet]. Perú. 2010 Dic - [citado 4 Oct 2016]. Disponible en: <http://obstetricsginecology-residentado.blogspot.com/>
3. Letti Müller AL, Barrios Pde M, Kliemann LM, Valério EG. Tei index to assess fetal cardiac performance in fetuses at risk for fetal inflammatory response syndrome. Ultrasound ObstetGynecol 2010; 36:26-31.
4. Alan Tita TN. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. ClinPerinatol. 2010; 37: 339-54.
5. Arroyave Guerrero Y, Benavides Puchana L, Agudelo Ledezma H, Arcila Armero D, Bermúdez Roa J. Corioamnionitis: un reto diagnóstico. Rev Facultad Ciencias Salud. 2013; 15(3): 17-24
6. Venegas NM, Díaz RA, Paredes VA. Antibioticoterapia en corioamnionitis. RevObstetGinecol[Internet]. 2013 Ago[citado 2 Oct 2016]. 8(1): 49-54. Disponible en: <http://www.revistaobgin.cl/articulos/ver/663>
7. Arreaza Graterol M, Rojas Barrera JD, Molina Giraldo S. Síndrome de respuesta inflamatoria fetal: adaptación cardiovascular. RevColombObstetGinecol[Internet]. 2011 Mar [citado 2 Oct 2016]; 62(1):71-81. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcog/v62n1/v62n1a09.pdf>
8. Marcell Rodríguez L, González Ramírez VE. Relación de las citoquinas proinflamatorias con la corioamnionitis subclínica y el parto pretérmino. RevCubanaObstGinecol.2011;37:562-576
9. Sola A. Cuidados neonatales. descubriendo al vida de un recién nacido enfermo. t.1 [Internet]. Buenos Aires: Edimed. [citado 30 Sep 2016]. 44-48. Disponible en: <http://www.axon.es/axon/LibroFicha.asp?Libro=84404=cuidados+neonatales+descubriendo+la+vida+de+un+recien+nacido+enfermo,+2vols>
10. Valverde Pareja M, Pérez Herrezuelo I, Romero Guadix B, Puertas Prieto A. Corioamnióntis y desarrollo neurológico[Internet]. 2016 May [citado 2 Oct 2016]. [aprox. 12 p.]. Disponible en: http://www.hvn.es/curso2013/corioamnionitis_y_desarrollo_neurolgico.pdf
11. Nápoles Méndez D. Consideraciones sobre el síndrome de respuesta inflamatoria fetal. MEDISAN [Internet]. 2012 Nov [citado 2 Oct 2016]; 16(11): 1761-1772. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol_16_11_12/san151112.pdf

12. Rincón Ricote I, Magdaleno Dans F, Sancha Naranjo M, Omeñaca Teres F, González González A. Corioamnionitis histológica y morbimortalidad neonatal: aproximación al síndrome de respuesta inflamatoria fetal. Rev Chil Obstet Ginecol [Internet]. 2010 [citado 2 Oct 2016]; 75(3): 172-78. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rchog/v75n3/art05.pdf>
13. Cano Fabio D, Díaz RA, Socrates A. Síndrome de respuesta inflamatoria fetal. Rev Obstet Ginecol. - Hosp. Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse [Internet]. 2012 Ago [citado 2 Oct 2016]; 7 (1): 39-44. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Aedo_Socrates/publication/251573295_Sindrome_de_respuesta_inflamatoria_fetal/links/0046351f13851afde4000000.pdf?origin=publication_detail
14. Sánchez Ramírez N, Nodarse Rodríguez A, Sanabria Arias A, Octúzar Chirino A, Couret Cabrera MP, Díaz Garrido D. Morbilidad y mortalidad neonatal y rotura prematura de membranas pretérmino. Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]. 2013 Dic [citado 2 Oct 2016]; 39(4):343-353. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138600X2013000400004&lng=es
15. Nápoles Méndez D. Flora vaginal anormal y resultado perinatal adverso. MEDISAN [Internet]. 2013 Ago [citado 2 Oct 2016]; 17(8): 4009-4018. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-3019201300080015=es
16. Donoso FA, Daniela Arriagada S, Cruces RP, Díaz RF. Shock séptico en pediatría II. Enfoque actual en el diagnóstico y tratamiento Rev Chil Ped [Internet]. 2013 Dic [citado 30 Sep 2016]; 84(6):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062013000600003>
17. Argilagos Casasayas G, Arañó Piedra J, Pérez Reina M, Morando Flores D, Hierrezuelo Gonzales G. Impacto materno perinatal de la corioamnionitis. MEDISAN [Internet]. 2012 Jul [citado 17 Jul 2012]; 16(1): [aprox. 8 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol_16_1_12/san07112.pdf
18. Torres Valdivieso MJ. Programas de seguimiento para neonatos de alto riesgo. En: Protocolos de la Sociedad Española de Neonatología [Internet]; 2008 [citado 3 Sept 2013]. Disponible en: <http://www.seneonatal.es/Portals/0/Articulos/29.pdf>
19. Aliño Santiago M, Franco Argote O. Infección neonatal: comportamiento en una unidad de cuidados intensivos. Rev Cubana Ped. 2010; 82(4): 52-61.
20. Ministerio de Salud Gobierno de Chile. Guía perinatal 2015. [Internet]. Chile: Programa Nacional Salud de la Mujer; 2015 [citado

- 2 Oct 2016]. [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://cedipcloud.wixsite.com/minsal-2015>
21. Robaina Castellanos G, Riesgo Rodríguez S. La encefalopatía de la prematuridad, una entidad nosológica en expansión. RevCubanaPed [Internet]. 2015 [citado 11 Oct 2016]; 87(2): aprox. 19 p]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ped/vol87_2_15/ped10215.htm
 22. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Sepsis neonatal. Guía de Práctica Clínica [Internet]. Primera edición. Quito (Ecuador): Ed. MSP; 2015 [citado 30 Sep 2016]; 32-41. Disponible en: <http://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2014/05/GPC-Sepsis-neonatal.pdf>
 23. Molina S, Alejandra Alfonso D. Muerte fetal anteparto: ¿es una condición prevenible? UnivMéd Bogotá (Colombia). 2010; 51(1): 59-73
 24. Horvath B, Grasselly M, Bodecs T, Boncz I, Bodis J. Histological chorioamnionitis is associated with cerebral palsy in preterm neonates. Eur J ObstetGynecolReprod Biol. 2012; 163(2):160-4.
 25. Ferrer Montoya Rafael; Rodríguez de la Fuente Francisco; MojenaMojenaOreste. Factors of sepsis in the newborn. Multimed [Internet]. 2016 Dic [citado 30 Sep 2016]; 17(2): [aprox. 4 p.]. Disponible en: www.multimedgrm.sld.cu/Documentos%20pdf/Volumen17-2/16.

Recibido: 7 de septiembre de 2016

Aprobado: 11 de octubre de 2016

Dra. Marisel Armas López. Hospital "Dr. Agostinho Neto".
 Guantánamo. Cuba **Email:** mariselal@infomed.sld.cu