

## *Sepsis en recién nacidos pretérmino de madres con ruptura prematura de membrana que recibieron corticoide prenatalmente.*

*Sepsis in preterm newborns on mothers with premature rupture of membranes who received antenatal corticosteroids.*

Jenny Ponce Gambini<sup>1</sup>, Karen Sotil Bindels<sup>2</sup>, Manuel Munaico Abanto<sup>3</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** La utilidad del corticoide prenatal ha sido demostrado en varios estudios, principalmente en cuanto a reducción de la mortalidad neonatal y síndrome de distrés respiratorio (SDR) en prematuros de madres con membranas íntegras. El efecto en prematuros de madres con ruptura prematura de membranas (RPM) es controversial, existiendo discrepancias en diferentes estudios con respecto al incremento de sepsis neonatal temprana.

**Objetivo:** Determinar si el uso de corticoide prenatal en el contexto de RPM incrementa el riesgo de sepsis neonatal.

**Materiales y Métodos:** Se estudió una cohorte retrospectiva de embarazos con RPM entre las 24 y 34 semanas de gestación, dividiéndose en grupos de acuerdo a la exposición al corticoide prenatal. El resultado primario fue la presencia de sepsis neonatal. Se utilizó *t* student para la comparación de medias y Chi cuadrado para evaluar la asociación estadística entre las variables cualitativas.

**Resultados:** Se analizaron 130 registros de prematuros con antecedente de RPM, ingresando al estudio sólo 93, de los cuales 9% desarrollaron sepsis neonatal temprana y 13% sepsis neonatal tardía. No se encontró diferencia significativa en la incidencia de sepsis neonatal temprana con el uso de corticoide prenatal en RPM ( $p = 0.59$ ), ni tampoco un mayor incremento de neumonía congénita ( $p = 0.93$ ) o muerte neonatal ( $p = 0.56$ ).

**Conclusiones:** el uso de corticoide prenatal en RPM es seguro, no produciendo un incremento de la incidencia de sepsis neonatal ni de muerte en el prematuro.

**Palabras Clave:** sepsis neonatal, corticoide prenatal, ruptura prematura de membranas.

### ABSTRACT

**Introduction:** The utility of antenatal corticosteroids has been shown in several studies, mainly in reducing mortality and neonatal respiratory distress syndrome (RDS) in infants of mothers with intact membranes. The effect on mothers with preterm premature rupture of membranes (PRM) is controversial, due to the discrepancies on the

increase of early neonatal sepsis in different studies.

**Objective:** To determine whether the use of antenatal corticosteroids in the context of PRM increases the risk of neonatal sepsis.

**Materials and methods:** A retrospective cohort of pregnancies with PRM between 24 and 34 weeks were studied. Participants were divided into three groups according to their exposure to antenatal steroids. The primary outcome was the presence of neonatal sepsis. Student's *t* was used to compare means and chi-square statistic to assess the association between qualitative variables.

**Results:** 130 records of preterms with a history of PRM were analyzed. Only 93 were included to the study, of which 9% developed early neonatal sepsis and 13% late neonatal sepsis. No significant difference were found in the incidence

<sup>(1)</sup> Nefróloga Pediatra del Servicio de Subespecialidades Pediátricas del Hospital Docente Madre Niños San Bartolomé – Lima.

<sup>(2)</sup> Médico Pediatra del Departamento de Pediatría del Hospital Docente Madre Niños San Bartolomé – Lima.

<sup>(3)</sup> Pediatra Intensivista del Departamento de Emergencias y Cuidados Críticos, Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital Docente Madre Niños San Bartolomé – Lima. Estudio Ganador del Primer Puesto en el XXVII Congreso Peruano de Pediatría

of early neonatal sepsis ( $p = 0.59$ ), nor congenital pneumonia ( $p = 0.93$ ) or neonatal death ( $p = 0.56$ ) with antenatal corticosteroid use in PRM.

**Conclusions:** Antenatal corticosteroids in RPM is safe. An increase in the incidence of neonatal sepsis and death in preterms were not found.

**Key Words:** neonatal sepsis, antenatal corticosteroids, premature rupture of membranes.

## INTRODUCCIÓN

La ruptura prematura de membrana (RPM) en prematuros ocurre en el 3% de todos los embarazos y es responsable de aproximadamente un tercio de todos los partos pretérmino <sup>(1)</sup>, siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad neonatal, la cual además es dependiente de la edad gestacional al momento del parto <sup>(2,3)</sup>. El uso de corticoide y de antibióticos son dos intervenciones efectivas, sin embargo, el uso del primero ha estimulado un prolongado debate desde su introducción.

El uso de corticoide prenatal fue primero introducido por Liggins y Howie en los años 60, quienes demostraron que su uso podría reducir la incidencia de síndrome de distrés respiratorio en prematuros, con una asociada disminución en la mortalidad perinatal en recién nacidos antes de las 34 semanas de gestación <sup>(4)</sup>. A partir de este estudio, numerosos estudios y metaanálisis se han realizado para evaluar los riesgos y beneficios de dicho medicamento <sup>(5,6,7,8,9,10,11,12)</sup>.

Además de su efecto sobre el distrés respiratorio, se ha probado su utilidad en la disminución de la incidencia de hemorragia intraventricular (HIV) grado III – IV, enterocolitis necrotizante (NEC), retinopatía de la prematuridad (ROP) y muerte neonatal cuando éstos son empleados en gestantes con membranas íntegras <sup>(12,13,14)</sup>. Sin embargo, debido a su efecto sobre el sistema inmune se podría postular que tendría un efecto perjudicial sobre el incremento de la sepsis neonatal, ya que el sistema inmune es un importante blanco de los glucocorticoides, produciendo un efecto inmunosupresivo <sup>(15)</sup>. Su actividad antiinflamatoria, el cual involucra tanto la inhibición de mediadores proinflamatorios y la síntesis de citoquinas antiinflamatorias y la inducción de la apoptosis de linfocitos son las dos acciones principales de dicho medicamento. La apoptosis juega un rol importante en el desarrollo de las células T y B y la preservación de una tasa apoptótica normal de linfocitos es esencial para el desarrollo y función del sistema inmune. Sin embargo, un incremento en la apoptosis de linfocitos está asociado con un menor número

de linfocitos y desordenes funcionales de estas células, así como, con muerte relacionada a sepsis nosocomial en niños críticamente enfermos <sup>(16)</sup>. La exposición prenatal del corticoide está asociada con disminución del número de células T en el timo y bazo y un incremento del ratio de timocitos CD4+/CD8- sobre CD4-/CD8+, así como con una disminución en el número absoluto y proliferación de linfocitos fetales <sup>(17,18)</sup>.

Asimismo, los prematuros son muy susceptibles a las infecciones neonatales, y cualquier contribución a esta susceptibilidad, como por ejemplo por el uso del corticoide prenatal, podría tener implicancias en cuanto a su supervivencia, de ahí la controversia en cuanto a su uso en gestantes con ruptura prematura de membranas, pues existen discrepancias en cuanto al incremento de sepsis neonatal en dicho grupo <sup>(6,8,9,10,11)</sup>, debido a que los corticoides podrían alterar la respuesta del huésped sobre la infección y disminuir el efecto terapéutico de los antibióticos <sup>(7,19)</sup>.

Por tales motivos, el objetivo de este estudio es determinar si el uso del corticoide prenatal en el contexto de RPM, incrementa la incidencia de sepsis neonatal.

## MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio observacional, analítico retrospectivo, cohorte retrospectiva (o cohorte histórica), para lo cual los pacientes fueron seleccionados del Sistema de Información Perinatal del Hospital Nacional Docente Madre-Niño San Bartolomé. Se obtuvieron las historias clínicas de todas las gestantes con RPM entre las 24 a 34 semanas de edad gestacional, cuyos bebés nacieron entre enero del 2005 y julio del 2008. Se revisaron las historias clínicas tanto de la madre como del recién nacido.

Se incluyeron al estudio a todos los recién nacidos entre las 24 a 34 semanas de gestación, de madres que tuvieran un tiempo de RPM mayor de 12 horas. De ellos, se excluyeron a aquellos que nacieron antes de completar un curso de dos dosis de betametasona, aquellos que recibieron más de 2 cursos completos de corticoides, aquellos que hubieran recibido dexametasona en lugar de betametasona, aquellos que nacieron con anomalías congénitas no compatibles con la vida, aquellos con datos incompletos registrados en las historias clínicas y a quienes no se les hubiera tomado muestra para análisis de hemocultivo.

Para el análisis los pacientes fueron divididos en tres grupos de acuerdo a la exposición al corticoide prenatal. El grupo 1 estaba conformado por los prematuros que no recibieron corticoide

prenatal; el grupo 2, por los que recibieron un curso completo de corticoide con un tiempo máximo de 7 días entre la última dosis y el parto; y el grupo 3, por los prematuros que recibieron un curso completo de corticoide con un tiempo mayor de 7 días entre la administración de la última dosis y el parto.

La RPM fue confirmada mediante el test de nitrazina o fern o por historia de pérdida de líquido evidenciado a través de la maniobra de valsalva o realización de ecografía obstétrica con un ILA < 5. Todas las gestantes recibieron antibióticos según el protocolo del Servicio de Gineco-obstetricia del hospital: ampicilina 1 g EV cada 6 horas asociado a eritromicina 500 mg VO cada 8 horas hasta el parto o hasta completar tratamiento por 7 días. En caso de sospecha clínica de corioamnionitis se iniciaba o rotaba el tratamiento antibiótico a clindamicina 600 mg EV cada 8 horas asociado a gentamicina 160 mg IM cada 24 horas. Asimismo, si las condiciones clínicas de la madre lo permitía se iniciaba maduración pulmonar con corticoide. Se consideró dosis completa de corticoide a la administración intramuscular de 2 dosis de betametasona, cada una de 12 mg, con un intervalo de 24 horas entre dosis. El diagnóstico de corioamnionitis fue confirmado mediante histopatología de la placenta. La edad gestacional del recién nacido se estimó mediante la fecha de última regla o ecografía del primer trimestre de gestación. En caso de no contar con estos datos, se utilizó la edad determinada por el neonatólogo mediante el test de capurro. El diagnóstico de sepsis neonatal temprana fue determinada mediante el crecimiento bacteriano en sangre o líquido cefalorraquídeo, tomados previos a la administración de los antibióticos, dentro de las primeras 72 horas de vida. Luego de este periodo de tiempo se consideró sepsis neonatal tardía. El diagnóstico de neumonía congénita fue dado por el neonatólogo en base a las manifestaciones clínicas y hallazgos radiográficos.

Los datos se registraron en una base elaborada en la hoja de cálculo del programa SPSS versión 16.0, con el que se realizó el análisis descriptivo y analítico. Para el análisis inferencial se evaluó la existencia de asociación estadística entre las variables principales del estudio, el uso de corticoide prenatal y el desarrollo de sepsis neonatal, aplicando la prueba de comparación de proporciones Chi cuadrado. Se consideró significativo un valor  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Se obtuvo del Sistema de Información Perinatal 130 registros de gestantes con diagnóstico de ruptura prematura de membrana, entre las 24 y 34 semanas de edad gestacional, que dieron a luz

entre enero del 2005 y julio del 2008. 93 casos ingresaron al estudio, no habiendo diferencia significativa en las características de base de los grupos estudiado, excepto en el tiempo de latencia de la ruptura de membranas y el tiempo de uso de antibióticos (tabla 1).

De todos los casos, 8 prematuros (9%) tuvieron un diagnóstico confirmado de sepsis neonatal temprana, a través de la positividad del hemocultivo. Los gérmenes involucrados se describen en la tabla 2. Doce casos tuvieron un diagnóstico confirmado de sepsis neonatal tardía (13%), siendo el germen involucrado con mayor frecuencia el estafilococo coagulasa negativo (33%) (tabla 3).

Con respecto a la relación entre el uso de corticoide prenatal y el incremento de sepsis neonatal, no se encontró diferencia significativa en la incidencia de sepsis neonatal temprana ( $p = 0.59$ ) ni sepsis neonatal tardía ( $p = 0.89$ ). Tampoco se observó un incremento en la incidencia de neumonía congénita o de muerte neonatal ( $p = 0.93$  y  $0.56$ , respectivamente) (tabla 4).

Por otro lado, tampoco se encontró diferencia significativa en la incidencia de corioamnionitis, confirmado a través de la histopatología de la placenta, en los grupos estudiados ( $p = 0.89$ ) (tabla 1).

**TABLA N° 1:** Características demográficas de los grupos estudiados.

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	p
N° pacientes	19	52	22	
Edad gestacional (ss) *	31,2 ± 2,8	30,7 ± 2,8	31,2 ± 2,4	0.28
Peso al nacer (g) *	1725 ± 524,6	1690,5 ± 518,8	1739,3 ± 563,3	0.45
Sexo Femenino	53%	42 %	50%	0.68
Parto (% cesárea)	68%	67%	77%	0.68
Tiempo de latencia de RPM (horas) *	93,9 ± 168,6	109,9 ± 111,4	348,8 ± 164,4	0.04
Administración de antibiótico (horas) *	9,5 ± 21,4	64,5 ± 53,3	44,1 ± 82,9	< 0.01
Corioamnionitis	75%	64%	61%	0.89

\* Media ± desviación estándar.

**TABLA N° 2:** Gérmenes encontrados en los hemocultivos de pacientes con sepsis neonatal temprana.

Gérmenes	Frecuencia	(%)
E. coli	2	25%
Estafilococo coagulasa negativo	2	25%
Estreptococo spp	2	25%
Estreptococo alfa hemolítico	1	
Estreptococo viridans	1	
Klebsiella spp.	2	25%
Klebsiella pneumoniae	1	
Klebsiella oxytoca	1	

**TABLA N° 3:** Gérmenes involucrados en sepsis neonatal tardía.

Gérmenes	Frecuencia	(%)
Estafilococo coagulasa negativo	4	33%
Klebsiella pneumoniae	3	25%
Pseudomona aeruginosa	2	17%
E. coli	1	8%
Enterobacter clocae	1	8%
Candida albicans	1	8%

**TABLA N° 4:** Morbimortalidad en prematuros de madres con antecedente de Ruptura Prematura de Membrana según grupo de estudio.

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	p
N° pacientes	19	52	22	
Sepsis neonatal temprana	1/19 (5,3%)	4/52 (7,7%)	3/22 (13,6%)	0.59
Sepsis neonatal tardía	3/19 (15,8%)	6/52 (11,5%)	3/22 (13,6%)	0.89
Muerte neonatal	3/19 (15,8%)	5/52 (9,6%)	4/22 (18,2%)	0.56
Neumonía congénita	2/18 (11,1%)	6/48 (12,5%)	3/20 (15%)	0.93

## DISCUSIÓN

La RPM es una importante causa de morbilidad y mortalidad neonatal. El uso concomitante de corticoide y antibióticos en prematuros ha desencadenado una controversial discusión desde su introducción.

Liggins y Howie fueron los primeros en reportar el beneficio del uso de corticoide prenatal en la maduración pulmonar fetal<sup>(4)</sup>; desde esta publicación ha habido mucho debate sobre la eficacia y seguridad de este tratamiento en condiciones específicas como RPM, siendo muchos de estos estudios contradictorios. Crowley, en un metaanálisis de ensayos randomizados de 1972 a 1994, reportó que el uso de corticoide prenatal disminuía significativamente la frecuencia de SDR, HIV y mortalidad neonatal, incluso en el contexto de RPM, con un efecto impreciso sobre la incidencia de sepsis neonatal (OR 0.82,  $p > 0.05$ )<sup>(12)</sup>. Del mismo modo, Vermillon y colaboradores encontraron beneficio en la disminución del SDR y HIV sin un incremento en la incidencia de infecciones perinatales; sin embargo, dicho hallazgo no fue estadísticamente significativo<sup>(8)</sup>. Por otro lado, Nelson y colaboradores, reportaron un incremento de sepsis neonatal sin un aparente beneficio neonatal<sup>(5)</sup>. GeunA Song y colaboradores, tampoco encontraron beneficio en la incidencia de SDR, HIV, NEC, ROP, neumonía y displasia broncopulmonar, pero si una mayor incidencia de sepsis<sup>(20)</sup>. Del mismo modo, Harding y colaboradores, en su metaanálisis concluyeron que la administración del corticoide es beneficiosa, disminuyendo la incidencia de SDR en aproximadamente 30%, así como de HIV y muerte neonatal; no produciendo un incremento en el riesgo de infecciones neonatales o maternas; sin embargo, los hallazgos no fueron estadísticamente significativos<sup>(9)</sup>.

Lewis y colaboradores, observaron que el uso de corticoide luego de 12 horas de la administración de los antibióticos disminuyó la frecuencia de SDR sin aparentes secuelas adversas, sin diferencia en la ocurrencia de infecciones neonatales, concluyendo que si la infección es la causa de la RPM, el uso de antibióticos inicialmente controlaría la infección antes de la administración del corticoide<sup>(10)</sup>. El grupo de estudio Dexiprom, en un ensayo randomizado multicéntrico en Sudáfrica, en 102 gestantes que recibieron en forma concomitante dexametasona y antibióticos, observaron una mejora en los resultados perinatales comparados con el grupo placebo, no encontrando un incremento en las infecciones perinatales<sup>(21)</sup>.

Muchos de estos trabajos han sido criticados por ser pequeños estudios con definiciones y

aleatorizaciones inconsistentes; siendo estos imprecisos para alcanzar alguna conclusión con respecto a la eficacia de los esteroides en el contexto de RPM; por lo que el propósito de nuestro estudio fue evaluar si el uso de corticoide administrado prenatalmente incrementaba el riesgo de sepsis neonatal en recién nacidos prematuros de madres con RPM, no encontrándose en nuestro estudio un incremento significativo de efectos adversos en el neonato con respecto a la incidencia de sepsis neonatal. En nuestro trabajo, no se encontraron diferencia significativa en las características de base de los grupos estudiados, excepto en el tiempo de latencia de la ruptura de membranas y el intervalo entre la primera dosis de antibiótico y el parto entre los grupos estudiados. La diferencia encontrada con respecto a estos items fue debido a que los pacientes que formaron el grupo 1 fueron aquellos que llegaron en parto inminente, por lo tanto tuvieron un menor tiempo de ruptura de membranas y un tiempo corto entre la administración del antibiótico y el parto, a diferencia de los otros dos grupos en quienes se esperó administrar las dosis completa de corticoide, como protocolo para acelerar la maduración pulmonar del prematuro y quienes las condiciones clínicas les permitieron llegar hasta una edad gestacional más próxima a las 34 semanas. Pese a estas diferencias, no se encontró diferencia significativa en la incidencia de sepsis neonatal entre los grupos, probablemente debido al efecto atenuador del uso de antibióticos sobre la infección, hallazgos que también fueron observados en los estudios de Lewis y del grupo Dexiprom<sup>(10,21)</sup>. Por otro lado, Charalampos Agakidis y colaboradores, encontraron que con un único curso de corticoide prenatal (betametasona), administrado a lo menos 24 horas antes del parto, no se presenta ningún impacto significativo en la apoptosis y número de linfocitos circulantes en neonatos pretérminos, lo que explica el no incremento de la incidencia de infecciones<sup>(22)</sup>.

## CONCLUSIONES

El uso de corticoide prenatal en el contexto de RPM, en gestantes entre las 24 y 34 semanas, es seguro tanto para el recién nacido como para la madre, no incrementando la incidencia de sepsis neonatal, neumonía congénita, muerte neonatal o corioamionitis materna.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Meis PJ, Ernest JM, Moore ML. Causes of low birth weight births in public and private patients. *Am J Obstet Gynecol* 1987, 156:1165-8.
2. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003, 101:178–193
3. Vidaeff A, Doyle N y Gilstrap L. "Antenatal corticosteroids for fetal maturation in women at risk for preterm delivery". *Clin perinatol* 2003, 30: 825-840.
4. Liggins GC, Howie RN. "A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of RDS in premature infant". *Pediatrics* 1972, 50: 515-525.
5. Nelson LH, Meis PJ, Hatjis CG, Ernest JM, Dillard R, Schey HM. "Premature rupture of membranes: a prospective, randomized evaluation of steroids, latent phase, and expectant management". *Obstet Gynecol* 1985, 66: 55–58
6. Vermillion S, Soper D y Xhasedunn-Roark J. "Neonatal sepsis after betamethasone administration to patients with preterm premature rupture of membranes". *Am J Obstet Gynecol* 1999, 181 (2): 320-327.
7. Leitich H, Egarter C, Reisenberger K, Kaider A, Berghammer P. "Glucocorticoids reduced the benefits of antibiotics for preterm premature rupture of membranes". *Am J Obstet Gynecol* 1998, 178: 899-908.
8. Vermillion S, Soper D, Bland M y Newman R. "Effectiveness of antenatal corticosteroid administration after preterm premature rupture of the membranes" *Am J Obstet Gynecol*. 2000, 183: 925-929.
9. Harding J, Pang JM, Knight D y Liggins G. "Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes?". *Am J Obstet Gynecol* 2001, 184: 131-139.
10. Lewis D, Brody K, Edwards M, Brouillette R, Burlison S y London S. "Preterm premature ruptured membranes: a randomized trial of steroids after treatment with antibiotics". *Obstet Gynecol* 1996, 88 (5): 801-805.
11. Elimian A, Verma U, Beneck D, Cipriano R, Visintainer P y Tejani N. "Histologic chorioamnionitis, antenatal steroids and perinatal outcomes". *Obstet Gynecol* 2000, 96 (3): 333-336.
12. Crowley P. "Antenatal corticosteroids therapy: A meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994". *Am J Obstet Gynecol* 1995, 173: 322-325.
13. Elimian A, Verma U, Canterino J, Shah J, Visintainer P y Tejani N. "Effectiveness of Antenatal Steroids in Obstetrics subgroups". *Obstet Gynecol* 1999, 93 (2): 174-179.
14. Foix-L H, Baud O, Lendlen R, Kaminski M y Lacaze-Masmonteil T. "Benefit of antenatal glucocorticoids according to the cause of very premature birth". *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2005, 90: F46-F48.
15. Kavelaars A, Cats B, Visser GHA et al. "Ontogeny of the response of human peripheral blood T cells to glucocorticoids". *Brain Behav Immun* 1996, 10: 288-297.
16. Tuckermann JP, Kleiman A, Mc Pherson KG y Reichardt HM. "Molecular Mechanisms of glucocorticoids in the control of inflammation and lymphocyte apoptosis". *Crit Rev Clin Lab Sci* 2005, 42: 71-104.
17. Chabra S, Cottrill C, Rayens MK, Cross K, Lipke D y Bruce M. "Lymphocyte subsets in cord blood of preterm infants: effect of antenatal steroids". *Biol Neonate* 1998, 74: 200-207.
18. Kavelaars A, Van der Pompe G, Bakker JM et al. "Altered immune function in human newborns after prenatal administration of betamethasone: enhanced natural killer cell activity and decreased T cell proliferation in cord blood". *Pediatr Res* 1999, 45: 306-312.
19. Leitich, Harald; Egarter, Christian; Reisenberger, Klaus y Kaider, Alexandra. "Concomitant use of glucocorticoids: A comparison of two metaanalyses on antibiotic treatment in preterm premature rupture of membranes". *Am J Obstet Gynecol* 1998, 178 (5): 899-908.
20. Geun A Song y Myoung Seok Han. "Effect of antenatal corticosteroid and antibiotics in pregnancies complicated by premature rupture of membranes between 24 and 28 weeks of gestation". *J Korean Med Sci* 2005, 20: 88-92
21. Pattinson RC, Makin JD, Funk M, Delpont SD, Macdonald AP, Norman K, et al. "The use of dexamethasone in women with preterm premature rupture of membranes, a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Dexiprom Study Group. *S Afr Med J* 1999, 89: 865– 70.
22. Charalampos Agakidis, Sarafidis K, Tzimouli V, Agakidou E, Taparkou A, Kanaloudi-Tsakalidou F y Soubasi-Griva V. "Antenatal betamethasone does not influence lymphocyte apoptosis in preterm neonates". *Am J Perinatol* 2009, 26: 485-490.

**Correspondencia:** Dra. Jenny Ponce Gambini  
Hospital Docente Madre Niños San Bartolomé.  
Av. Alfonso Ugarte 825, Lima 01, Lima – Perú

**Correo electrónico:** jponcegambini@hotmail.com

**Recibido:** 13.02.13

**Aceptado:** 02.03.13