

¹Cintha Yanet Tijerina-Torres, ²Isaías Rodríguez-Balderrama,
²José Alfredo Gallegos-Dávila, ¹Martha Cavazos-Elizondo,
³José Armando Romero-Rocha

¹Departamento de Pediatría, Hospital Universitario
"Dr. José Eleuterio González"

²Servicio de Neonatología, Hospital Universitario
"Dr. José Eleuterio González"

³Facultad de Medicina

Universidad Autónoma de Nuevo León,
Monterrey, Nuevo León, México

Sepsis neonatal intrahospitalaria.

Incidencia y factores de riesgo

Comunicación con: Cintha Yanet Tijerina-Torres
Tel: (81) 8389 1111, extensión 3178
Correo electrónico: irb442000@yahoo.com.mx

Resumen

Introducción: la sepsis intrahospitalaria neonatal es un síndrome clínico caracterizado por una reacción inflamatoria en el primer mes de vida con signos locales o sistémicos de infección, acompañada del agente causal. El objetivo de esta investigación fue conocer la incidencia y factores de riesgo más frecuentemente asociados con sepsis intrahospitalaria, en una unidad de cuidados especiales neonatales.

Métodos: durante 2006 y 2007 se incluyeron 49 casos y 50 pacientes control. Se analizaron variables cualitativas en ambos grupos para determinar su asociación.

Resultados: se encontró una incidencia de sepsis intrahospitalaria neonatal en nuestro hospital de 3.7 %. Los factores de riesgo más frecuentes fueron el peso corporal de 1501 a 2500 g, el hipotrofismo, el acceso central, la administración de ranitidina, esteroides y nutrición parenteral, la alimentación de tipo parenteral, la intubación endotraqueal, el uso de sonda orogástrica y sonda vesical, presencia de cardiopatía y de enfermedad de membrana hialina. La mortalidad encontrada fue de 24.4 %.

Conclusiones: la incidencia de sepsis intrahospitalaria neonatal fue menor a la reportada en la literatura.

Palabras clave

sepsis
infección hospitalaria
recién nacido

Summary

Background: in-hospital neonatal sepsis (IHNS) is a clinical syndrome characterized by an inflammatory reaction with local or systemic signs of infection, accompanied by the causal agent in the first month of life. The objective was to know the incidence and risk factors associated with IHNS.

Methods: during 2006 and 2007 were included a total of 49 patients in the case group and 50 patients in the control group. A serie of qualitative variables comparing the two groups to determine their association were analyzed.

Results: It was found an incidence of IHNS in our hospital of 3.7 %. The most frequently observed risk factors were: birth weight in the trophic group between 1501-2500 g, and in the hypotrophic group, the use of central vascular access, ranitidine, steroids, parenteral nutrition, endotracheal intubation, orogastric catheter, vesical catheter, and also the presence of cardiopathy or hyaline membrane disease (HDM). The mortality rate was 24.4 %.

Conclusions: the incidence of IHNS was less than reported in the literature. The death associated with IHNS was low.

Key words

sepsis
cross infection
newborn

Introducción

La infección intrahospitalaria neonatal es un síndrome clínico caracterizado por una reacción inflamatoria con signos focales o sistémicos de infección, acompañado de un agente causal, ya sea microorganismos patógenos o sus toxinas en el primer mes de vida. Estas infecciones son causa importante y frecuente de

morbilidad y mortalidad en el periodo neonatal.^{1,2} En general, la sepsis intrahospitalaria es producida por microorganismos del entorno hospitalario, sobre todo de las unidades de cuidados intensivos neonatales, que colonizan al neonato por contacto con el personal sanitario (manos contaminadas) o con material contaminado.^{3,4} Las manifestaciones clínicas se inician después de las 72 horas de vida, aunque pueden comenzar antes y siem-

pre se constata algún factor de riesgo relacionado con el empleo de procedimientos invasivos de diagnóstico y tratamiento.⁵

Los recién nacidos tienen menos capacidad de respuesta frente a las infecciones. En estos pacientes existen características especiales en el sistema inmunitario que motivan una mala capacidad de localización de estas infecciones y una deficiente defensa de forma general, por lo que su manejo sigue siendo un desafío para el neonatólogo.⁶

La prolongada hospitalización y los procedimientos invasivos a los que son sometidos los recién nacidos han contribuido al aumento de ciertas infecciones bacterianas. La duración de la estancia hospitalaria es inversamente proporcional al peso del nacimiento y a la edad gestacional, factores relacionados directamente con infecciones intrahospitalarias. A pesar de todos los avances en la prevención y el tratamiento, las infecciones continúan siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad en el periodo neonatal.⁷

En países en desarrollo, la incidencia de infección es alta (2.2 a 8.6 por 1000 nacidos vivos).⁸ El 48 % de todas las infecciones ocurre en menores de un año de edad y la mitad de éstas

durante el periodo neonatal. La incidencia de neonatos que desarrollan infecciones intrahospitalarias por admisión es muy variable; según estudios va de 6.2 a 33 %, además, se ha estimado que las infecciones intrahospitalarias causan 1.6 millones de muertes anuales, es decir, 40 % de las muertes neonatales en los países en desarrollo. A pesar del subregistro de infecciones, en 33 a 66 % de los neonatos admitidos en las unidades neonatales se ha diagnosticado alguna infección durante su estancia.⁹

El éxito en el tratamiento de la sepsis intrahospitalaria requiere el reconocimiento precoz de la infección, el tratamiento antimicrobiano apropiado y un soporte respiratorio, quirúrgico y cardiovascular agresivo. Sumado al manejo convencional se han descrito varias terapias coadyuvantes. La identificación de un cuadro de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica no confirma el diagnóstico de infección o sepsis, dado que puede producirse en otras situaciones clínicas no infecciosas como pancreatitis aguda, politraumatismos, quemaduras o posoperatorio de una cirugía mayor.¹⁰ Los cimientos para la construcción de verdaderas guías o normas en una institución hospitalaria, son el conocimiento del comportamiento de determinada patología en dicha institución, y el conocimiento de la epidemiología de la misma.

El Hospital Universitario “Dr. José E. González”, es una institución ubicada en el noreste de México, en Nuevo León, con una importante tasa de nacimientos al año y representa un verdadero centro de concentración donde se atiende a pacientes con alto riesgo perinatal.¹¹

Cuadro I | Características del recién nacido

Variable	Grupo A (con sepsis)		Grupo B (sin sepsis)		p
	n	%	n	%	
Peso al nacer (g)					
< 1000	3	6.1	0	0.0	< 0.001
1001-1500	18	36.7	2	4.0	
1501-2500	20	40.8	14	28.5	
2501-4000	6	12.2	31	63.2	
> 4000	2	4.0	3	6.1	
Edad gestacional (semanas)					
< 28	0	0.0	0	0.0	ns
28-33	21	42.8	10	20.0	
34-36	16	32.6	19	38.0	
37-42	12	24.4	21	42.0	
> 42	0	0.0	0	0.0	
Vía de nacimiento					
Parto	25	51.0	16	32.0	ns
Cesárea	24	48.9	34	68.0	
Sexo					
Masculino	21	42.8	22	44.0	ns
Femenino	28	57.1	28	56.0	
Control prenatal	30	61.2	37	74.0	ns
Trofismo					
Eutrofia	35	71.4	47	94.0	< 0.001
Hipotrofia	12	24.4	0	0.0	
Hipertrofia	2	4.0	3	6.0	
Apagar a los 5 minutos					
0-3	2	4.0	0	0.0	ns
4-6	2	4.0	2	4.0	
7-10	45	91.8	48	96.0	

ns = no significativo

Métodos

Estudio observacional analítico, retrospectivo de casos y controles realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, de la Universidad Autónoma de Nuevo León, del 1 de enero de 2006 al 31 de diciembre de 2007, con aprobación del Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Se incluyeron los recién nacidos internados en dicha unidad que desarrollaron sepsis después de las 72 horas de vida. Se excluyeron los recién nacidos en quienes se sospechó que la vía de adquisición tenía origen perinatal y recién nacidos trasladados de otra unidad. Se eliminaron los pacientes que no contaban con la información completa en los expedientes clínicos del archivo del hospital.

La definición operacional de sepsis intrahospitalaria neonatal se estableció con base en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica más sospecha clínica de infección o cultivos positivos, que se hayan manifestado después de las 72 horas de vida estando el paciente internado.

Como hipótesis se estableció que la incidencia de sepsis intrahospitalaria en la Unidad de Cuidados Especiales Neonatales del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” es mayor a 15 %. Se registraron variables generales del recién nacido como peso, edad gestacional, vía de nacimiento, sexo,

control prenatal, trofismo y Apgar a los cinco minutos; además de factores de riesgo como accesos vasculares, uso de ranitidina, esteroides posnatales, antibióticos, el aporte de nutrición parenteral, tipo de alimentación, uso de sonda vesical, sonda orogástrica e intubación endotraqueal.

También se agregaron variables de morbimortalidad: persistencia del conducto arterioso, cardiopatía, síndrome de aspiración de meconio, enfermedad de membrana hialina y retención de líquido pulmonar.

Asumiendo una tasa de internamientos a la Unidad de Cuidados Especiales Neonatales de nuestro hospital de 23 % y considerando una prevalencia de sepsis intrahospitalaria neonatal de 33 % (reportada en la literatura en países similares al nuestro), se calculó un tamaño de muestra de 50 pacientes de cada grupo para obtener una potencia estadística de 80 %.

Se realizó una base de datos en una hoja de cálculo en el programa Excel. Se utilizaron variables cualitativas. Se empleó un valor alfa de 0.05 y se rechazó la hipótesis nula cuando el valor crítico fue < 0.05 . La prueba de hipótesis utilizada fue no paramétrica (χ^2). Se obtuvo *odds ratio* de las variables significativas.

Resultados

Durante 2006 y 2007 se incluyeron 49 pacientes que cumplieron los criterios para ingresar al grupo de casos.

Para fines de un análisis pertinente, recolectamos información de 50 pacientes en un grupo control.

La incidencia de sepsis intrahospitalaria neonatal durante estos dos años fue de 3.7 %.

En cuanto a las características del recién nacido, al comparar ambos encontramos diferencia significativa en los niños con peso corporal de 1501 a 2500 g ($p < 0.001$, RM = 18); en la edad gestacional los dos grupos fueron iguales, así como en la vía de nacimiento (parto/cesárea), el sexo, el control prenatal y Apgar a los cinco minutos de vida. En la comparación del trofismo encontramos que los casos tuvieron mayor porcentaje de hipotrofia ($p < 0.001$, RM = 1.5) (cuadro I).

En cuanto a los factores de riesgo (cuadro II), al comparar accesos vasculares fue estadísticamente significativo el acceso central ($p < 0.05$, RM = 11). El uso de la ranitidina fue significativo en los casos ($p < 0.001$, RM = 8.7) y el de esteroides ($p < 0.01$, RM = 12.5); ambos grupos fueron similares en el uso de antibióticos; en cuanto al tipo de alimentación se encontró significación estadística en el uso de nutrición parenteral en los casos ($p < 0.001$, RM = 20.2). Al comparar los tipos de alimentación encontramos valor estadístico en alimentación parenteral ($p < 0.001$, RM = 12.2). Fue significativa la intubación endotraqueal ($p < 0.01$, RM = 3.4). En cuanto a la sonda orogástrica encontramos valor estadístico en los casos ($p < 0.001$, RM = 53.3), así como en el empleo de zona vesical ($p < 0.001$, RM = 19.8).

Cuadro II Factores de riesgo para sepsis intrahospitalaria

Variable	Grupo A (con sepsis)		Grupo B (sin sepsis)		p
	n	%	n	%	
Accesos vasculares					
Periférico	2	4.0	16	32	< 0.001
Central	47	95.9	34	6	
Uso de medicamentos					
Ranitidina	6	73.4	2	24	< 0.001
Esteroides	10	20.4	1	2	< 0.01
Antibióticos	49	100.0	49	98	ns
Nutrición parenteral	40	81.6	9	18	< 0.001
Tipo de alimentación					
Parenteral	38	77.5	11	22	< 0.001
Enteral	11	22.4	39	78	
Sonda vesical	31	63.2	4	8	< 0.001
Intubación endotraqueal	28	57.1	14	28	< 0.01
Sonda orogástrica	48	97.9	23	46	< 0.001

ns = no significativo

Al comparar los factores de morbimortalidad (cuadro III) encontramos que ambos grupos resultaron iguales en persistencia del conducto arterioso; en cuanto a otro tipo de cardiopatías se encontró significación estadística en los casos ($p < 0.05$, RM = 2.7). En cuanto a las enfermedades respiratorias fue significativa la enfermedad de membrana hialina ($p < 0.001$, RM = 1.8) y las defunciones fueron significativas en los casos ($p < 0.001$, RM = 16.2).

Las razones de momios para variables con significación estadística se muestran en el cuadro IV.

Discusión

En el presente estudio se investigó la incidencia de la sepsis intrahospitalaria neonatal. Aun cuando la incidencia intrahospitalaria neonatal informada en la literatura ha variado con el tiempo, se ha informado 6.2 a 33 % en los países en desarrollo.¹² Aunque nuestra hipótesis original era que la incidencia de sepsis intrahospitalaria en nuestra Unidad de Cuidados Especiales Neonatales era mayor a 15 %, los resultados señalan que la incidencia en este hospital es menor a la informada en la literatura.

Aun con los avances en neonatología, las infecciones intrahospitalarias continúan siendo una causa importante en la morbimortalidad neonatal y sin duda siguen siendo un reto de nuestra unidad. En cuanto a las características del recién nacido, se ha encontrado predominio en el grupo de recién nacidos de muy bajo peso (< 1500 g). La inmadurez de las defensas del

Cuadro III | Morbimortalidad neonatal por sepsis intrahospitalaria

Variable	Grupo A (con sepsis)		Grupo B (sin sepsis)		p
	n	%	n	%	
Persistencia del conducto arterioso	10	20.4	7	14	ns
Cardiopatía	17	34.6	8	16	< 0.05
Enfermedad de membrana hialina	24	48.9	13	26	
Síndrome de aspiración de meconio	1	2.0	0	0	< 0.001
Retención de líquido pulmonar	4	8.1	5	10	
Fallecidos	12	24.4	0	0	< 0.001

ns = no significativo

huésped neonatal es el principal factor de riesgo que predispone al desarrollo de sepsis nosocomial. En esos recién nacidos se ha identificado hasta 15.6 % del total de incidencia y 1.16 % para grupos de peso superior.¹³

En nuestra muestra identificamos el peso al nacer de 1500 a 2500 g y la hipotrofia como factores de riesgo asociados debido a la prolongada estancia hospitalaria que ocasionan estas condiciones; este grupo de pacientes logra una mayor supervivencia a diferencia de grupos con pesos menores. Estos pacientes de peso bajo tienen inmadurez inmunológica en la opsonización, vía alterna del complemento, déficit de granulocitos y deficiencia en la quimiotaxis de monocitos y neutrófilos entre otros, que aumentan la susceptibilidad a los procesos infecciosos.

La edad gestacional se ha descrito por diversos autores como factor de riesgo en este tipo de infección, con mayor frecuencia la menor de 34 semanas.⁸

Al comparar los grupos no encontramos que la edad gestacional presentara significación estadística, pero encontramos un predominio (42.8 %) en el grupo de 28 a 33 semanas.

La vía de nacimiento (parto/cesárea) no se asoció con riesgo para el desarrollo de infección, al igual que lo informado en la literatura.¹⁴

El sexo masculino se ha identificado como un factor de riesgo para el desarrollo de sepsis intrahospitalaria, con predominio de 65 %; la explicación más aceptada es que las hembras poseen dos cromosomas X, por lo que tendrán mayor protección contra infecciones ya que un gen localizado en el cromosoma X está relacionado con la función del timo y secreción de inmunoglobulinas.¹⁵

A diferencia de lo encontrado en la literatura no encontramos en nuestro trabajo diferencia significativa en cuanto al sexo.

La falta de control prenatal se ha mencionado en diferentes publicaciones como un factor importante para el desarrollo de sepsis neonatal debido al descuido materno en la atención de su embarazo, lo que ayuda a la aparición de infecciones en el recién nacido, las cuales en su mayoría son de origen perinatal.¹⁶ En nuestros grupos predominó el inadecuado control prenatal.

Algunos autores dan mucha importancia a la relación entre el tiempo prolongado de la ruptura de membranas, la po-

sibilidad de sepsis en estos recién nacidos y la aparición de Apgar bajo a los cinco minutos.¹⁷

En nuestro estudio no se encontró significación estadística al comparar el Apgar en ambos grupos.

Estudios publicados mencionan que la colocación de accesos vasculares de tipo central en recién nacidos, en especial en los < 1000 g, se asocia con sepsis, sobre todo por la aplicación de líquidos parenterales, tener una infección neonatal previa, manipulación inadecuada de los mismos e inestabilidad clínica prolongada.¹⁸

En el análisis de las variables relacionadas con factores de riesgo invasivos, al igual que estudios realizados previamente, se encontró asociación importante con la invasión por accesos venosos centrales, debido a las complicaciones que pueden presentar y, sobre todo, a estancia hospitalaria prolongada. Es importante mencionar que un hallazgo importante en nuestro estudio fue encontrar que la permanencia de accesos venosos tanto periféricos como centrales por más de siete días no tuvo significación, contrario a lo señalado en otras publicaciones donde se identifica como riesgo para infección la permanencia por más de siete días.

También se encontró que el uso de ranitidina, bloqueador competitivo de los receptores de H₂ utilizado para el tratamiento de diversos padecimientos en neonatos, se ha reportado como factor asociado con sepsis incluso siete veces mayor, y con aumento del riesgo de colonización por patógenos intestinales si se usa junto con glucocorticoides.¹⁹

Coincidimos con los autores ya que encontramos un valor estadístico al comparar esta variable en nuestra población. La respuesta a esto aún no es clara, existe la teoría de que se debe al aumento en el pH tras la inhibición del ácido estomacal, lo que predispone a la colonización por patógenos intestinales; sin duda es necesario seguir realizando más estudios para tener mayor evidencia científica.

En cuanto a la asociación del uso de esteroides, ya es conocida la inmadurez inmunológica de estos pacientes y que el tratamiento prolongado con este tipo de medicamentos predispone aún más que el sistema inmunológico permanezca inmunodeprimido.

Los pacientes críticamente enfermos requieren nutrición parenteral por tiempo prolongado, lo cual genera una vía de acceso para la presentación de infecciones, además, como ya se ha descrito en la literatura, ocurre una disminución de las enzimas hepáticas, así como la inactivación de las mismas, que facilitan la presencia de sepsis.²⁰

El tubo endotraqueal contribuye sustancialmente a la adquisición de la neumonía en los pacientes, porque facilita la microaspiración y perturba las defensas del huésped. Múltiples estudios han identificado microfilmes de bacterias en el lumen de los tubos endotraqueales.²¹

Nuestros pacientes, debido a sus características y a los padecimientos más comunes, requieren apoyo ventilatorio prolongado por lo cual se exponen más a este factor, razón por la que en nuestro estudio la intubación endotraqueal presentó valor estadístico.

La sonda orogástrica facilita la puerta de entrada y estimula el crecimiento de gérmenes del tracto gastrointestinal alto. La leche materna y las fórmulas administradas por infusión continua a temperatura ambiente por varias horas producen proliferación de microorganismos.²²

Encontramos el uso de sonda orogástrica como un factor de riesgo importante en nuestra unidad, de ahí la necesidad de estar conscientes de que la colocación de una sonda orogástrica puede desencadenar un proceso infeccioso; además, en nuestro hospital el tipo de sonda que se utiliza no es la adecuada para alimentación (el material de las sondas es factor importante para adquirir una infección).

Colocar una sonda vesical permite el desarrollo de una infección urinaria ascendente por migración de las bacterias a través de la luz de la sonda. La infección del tracto urinario es la más común de las infecciones nosocomiales y representa 23 a 30 % del total de las infecciones adquiridas durante el ingreso hospitalario, con una prevalencia de 2 %. Aproximadamente 75 % de las infecciones del tracto urinario sucede

en pacientes que han requerido sonda vesical,²³ y muchas veces puede prevenirse con un adecuado aseo al manipular la onda y con la selección estricta de los pacientes que realmente la requiere. Coincidimos con lo publicado en cuanto a que el uso de sonda vesical es un factor de riesgo importante.

La nutrición parenteral ha sido durante mucho tiempo la vía utilizada con preferencia en los pacientes en condiciones críticas, sin embargo, tiene ciertos inconvenientes como el incremento de riesgo para padecer infecciones por la colocación del catéter en la vía central, de hiperglucemia, alteraciones electrolíticas, sepsis, etcétera; al mismo tiempo que la eliminación de la vía oral de alimentación favorece la alteración de la barrera intestinal con aumento de su permeabilidad. Estudios realizados demuestran que la nutrición parenteral puede deteriorar la inmunidad intestinal y sistémica y contribuir a la atrofia de la mucosa del intestino con el consiguiente deterioro de la función de la barrera intestinal.²⁴

En nuestro trabajo también encontramos el uso de nutrición parenteral como factor de riesgo para el desarrollo de sepsis intrahospitalaria; la mayoría de los pacientes recibe por periodos prolongados el aporte de nutrición parenteral, muchas veces debido a problemas de base que favorecen el proceso de infección.

En el prematuro predominan enfermedades crónicas subyacentes, que constituyen un importante factor de riesgo para el desarrollo de sepsis nosocomial.²⁵

La enfermedad de membrana hialina y las cardiopatías son causas frecuentes de complicaciones debido probablemente a la prolongada estancia hospitalaria y al manejo invasivo al que son sometidos los paciente, datos ya informados en la literatura.

Con la finalidad de ampliar el conocimiento de esta patología en nuestro medio, es necesario que se realicen estudios posteriores que hagan énfasis en las complicaciones que presentan estos pacientes a mediano y largo plazos.

Cuadro IV | Razón de momios para variables con significación estadística en sepsis neonatal intrahospitalaria

Variable	Factor de riesgo	Razón de momios
Peso	1501-2500 g	18.0
Trofismo	Hipotrófico	1.5
Accesos vasculares	Central	11.0
Uso de ranitidina	Ranitidina	8.7
Uso de esteroides	Esteroides	12.5
Nutrición parenteral	Nutrición parenteral	20.2
Tipo de alimentación	Parenteral	12.2
Uso de sonda vesical	Sonda vesical	19.8
Intubación endotraqueal	Intubación endotraqueal	3.4
Sonda orogástrica	Sonda orogástrica	53.3
Cardiopatía	Cardiopatía	2.7
Enfermedades respiratorias	Enfermedad de membrana hialina	1.8

Conclusiones

La sepsis intrahospitalaria sigue siendo un problema en la unidad de cuidados intensivos neonatales, por lo tanto es necesario el cumplimiento de las normas de vigilancia y control de este tipo de infecciones.

La mayoría de los pacientes presenta patologías de cierto grado de complejidad que ameritan múltiples procesos invasivos, tanto para el diagnóstico como para el manejo, que los exponen a múltiples factores de riesgo, lo que aumenta la probabilidad de adquirir infecciones intrahospitalarias.

La incidencia de sepsis intrahospitalaria en nuestro medio es menor a la informada en la literatura; los factores de riesgo fueron el uso de sonda nasogástrica, nutrición parenteral o sonda vesical, el peso entre 1501 a 2500 g, el uso de esteroides, los accesos vasculares, el empleo de ranitidina, la intubación endotraqueal y la presencia de patologías respiratorias y cardíacas.

La prevención de estas infecciones en las unidades de cuidados especiales neonatales debe ser una prioridad y se puede lograr si se tiene un adecuado conocimiento de la epidemiología, tratamiento y del manejo de los protocolos en cada institución.

Referencias

- Zaidi AK, Huskins WC, Thaver D, Bhutta ZA, Abbas Z. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. *Lancet* 2005;365(9465):1175-1188.
- Eraso J, Troncoso G, Álvarez M, Ibáñez M. Comportamiento epidemiológico de la sepsis nosocomial en la Unidad de Recién Nacidos de la Fundación Cardioinfantil. *Rev Cienc Salud* 2008;6(1):36-49.
- Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Infecciones del RN. En: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editores. *Nelson. Tratado de pediatría. Décima quinta edición.* Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 1988. p. 643-676.
- Lott JW. Neonatal bacterial sepsis. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2003;15(1):35-46.
- Schaffer AJ, Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME. Infecciones virales en el feto y el recién nacido. En: Schaffer AJ, Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME, editores. *Enfermedades del recién nacido. Sexta edición.* Philadelphia: Panamericana; 1993. p. 357-375.
- Polin RA, Fox WW, Abman SH. Fetal and neonatal physiology. Third edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004. p. 1475-1486.
- Saiman L. Risk factors for hospital-acquired infections in the neonatal intensive care unit. *Semin Perinatol* 2002;26(3):315-321.
- Rosas JV, Gutiérrez VH, Gutiérrez J. Factores de riesgo en sepsis neonatal en un hospital de tercer nivel en la ciudad de México. *Rev Esp Med Quir* 2005;10(2):21-24.
- Adams I, Stoll BJ. Prevention of nosocomial infection in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Pediatr* 2002;14(2):157-164.
- López J, Coto GD, Ramos A, Fernández B. Reflexiones en torno a la infección en el recién nacido. *An Esp Pediatr* 2002;56(6):493-496.
- Ochoa CE, Rodríguez BI, Miranda BI, Ábrego MV. Análisis de mortalidad neonatal en un Hospital Universitario (Dr. José Eleuterio González) de tercer nivel de atención. *Medicina Universitaria* 2006;8(33):207-211.
- Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA. *Avery's diseases of the newborn.* Eighth edition. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 1-8, 578-600.
- Harris MC, Polin RA. Diagnosis of neonatal sepsis. En: Spitzer AR, editor. *Intensive care of the fetus and neonate.* 2nd. ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005. p. 1115-1123.
- Polin RA, Saiman L. Nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *Neoreview* 2003;4(3):81-87.
- Bellantine J. Inmunología del feto y del recién nacido. En: *Tratado de neonatología de Avery. Séptima edición.* Madrid: Harcourt Saunders; 1987. p. 857-878.
- Pikering B. Gerber Informe del Comité de enfermedades infecciosas de la American Academy of Pediatrics. *Red Book.* 25th. ed. London: Panamericana; 2002. p. 513.
- Badawi N, Kuninczuk JJ, Keogh JM, Eleasandri LM, O'Sullivan F. Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *Br Med* 1998; 317(7172):1554-1558.
- Carrera G, Liberatore A, Arena S, Minili I. Percutaneous central IV access in the neonate: a simplified approach. *Acta Paediatr* 1996;85(11):1385-1386.
- Montilla I. Ranitidina como tratamiento para el reflujo gastroesofágico en neonatos. *Rev del CNEM* 2009;1:1-4.
- Stein CM, Pincus T. Glucocorticoids. En: Kelly W, Harris E, Shaun R, Sledge C, editores. *Rheumatology. Cuarta edición.* Philadelphia: WB Saunders Company; 1997. p. 787-803.
- Polin AR, Saiman L. Nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *Neoreview* 2003;4(4):81-89.
- Rojas MA. Risk factors for nosocomial infections in selected neonatal intensive care units in Colombia, South America. *J Perinatol* 2005;25:537-541.
- Serrate G, Canals M, Fontanals D, Segura F, Torremorell D, Noguera A. Prevalencia de infección urinaria nosocomial. Medidas alternativas al cateterismo vesical. *Med Clin* 1996;107:241-245.
- Buchman AL. Parenteral nutrition is associated with intestinal morphologic and functional changes in humans. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995;19:456-460.
- Brent Carter A, Hornick D. Pneumonia: Therapy for ventilator-associated pneumonia. *Clin Chest Med* 1999;20(3):40-45.