

## **Factores de riesgo materno de la infección de debut precoz en neonatos pretérminos. 2010.**

**Maternal risk factors of the precocious debut infection in preterm newborns. 2010.**

**Rafael Ferrer Montoya<sup>1</sup>, Francisco Rodríguez de la Fuente<sup>2</sup>, María Caridad Estévez Llovet<sup>3</sup>, Yendris Licet Cuesta García<sup>4</sup>, Rogelio Licea Gómez<sup>5</sup>.**

<sup>1</sup> Especialista de Primer Grado en Pediatría. Especialista de Segundo Grado en Neonatología. Master en Enfermedades infecciosas. Auxiliar. Dirección Provincial de Salud Pública. Bayamo. Granma.

<sup>2</sup> Especialista de Primer Grado en Neonatología. Master en Atención Integral al Niño. Instructor. Hospital Provincial Carlos Manuel de Céspedes. Bayamo. Granma.

<sup>3</sup> Especialista de Primer Grado en Neonatología. Master en Atención Integral al Niño. Profesora Asistente. Hospital Provincial Carlos Manuel de Céspedes. Bayamo. Granma.

<sup>4</sup> Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Neonatología. Master en Atención Integral al Niño. Instructor. Hospital Provincial Carlos Manuel de Céspedes. Bayamo. Granma.

<sup>5</sup> Especialista de Primer Grado Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Neonatología. Instructor. Hospital Rural Mártires de Jiguaní. Jiguaní. Granma.

### **RESUMEN**

Las infecciones continúan siendo un azote en la infancia, lo cual se evidencia en que representan la segunda causa básica de mortalidad infantil en Cuba. Se realizó un estudio analítico de casos y controles, con el objetivo de identificar la influencia de factores de riesgo en recién nacidos pretérminos con el diagnóstico de infección neonatal precoz, ingresados en el Servicio de Neonatología Cerrado, del Hospital Carlos Manuel de Céspedes, Bayamo, Granma, desde el 1 de enero al 31 de diciembre del 2010. Se realizó un análisis univariado, la presencia de sepsis vaginal (OR 3,07, p=0.001) y urinaria (OR 3,02, p=0.0000), la rotura prematura de membranas de más de 18 horas (OR 10,54, p=0.0000), la corioamnionitis clínica fue factor de riesgo pues se comportó con un valor de OR 9,70, p=0.0000). Concluimos que todos los factores investigados, influyeron en la aparición de la infección neonatal precoz.

**Descriptores DeCS: ENFERMEDADES NEONATALES CONGÉNITAS Y HEREDITARIAS Y ANOMALÍAS /epidemiología**

### **ABSTRACT**

The infections are still a scourge for children, which is evidenced in the second basic cause of infantile mortality in Cuba. It was performed an analytic research of cases and controls with the objective to identify the influence of risk factors in preterm newborns with precocious newborn infection, hospitalized in the Neonatology Closed Service at Carlos Manuel Céspedes Hospital in Bayamo, Granma, since January 1st to December 31, 2010. It was performed a univariate analysis, the presence of vaginal (OR 3.07, p=0.001) and urinary sepsis (OR 10.54,

p=0.000), the breaking of membranes with more than 18 hours (OR 10.54, p=0.000), the clinic corioamnyonitis was the risk factor because its value was OR 9.70, p=0.000). Concluding, all researched factors influenced in the presence of the precocious neonatal infection.

**KEY WORDS: CONGENITAL, HEREDITARY, AND NEONATAL DISEASES AND ABNORMALITIES /epidemiology**

## **INTRODUCCIÓN**

Desde los primeros años de la revolución se tomó la decisión, por el máximo nivel del país, de conformar un Sistema Nacional de Salud que contribuyera a elevar el estado de salud de la población, lo que se materializó con la ejecución de un sinnúmero de programas, entre los cuales se incluyó el programa de atención materno-infantil; confluyendo en el mismo los resultados de todas las acciones de éste y el resto de los diferentes programas para preservar la salud tanto de la madre como del niño.<sup>1</sup>

La infección neonatal ha disminuido su incidencia general en los últimos 10 años, pero no así la mortalidad y morbilidad en lactantes prematuros asociado al muy bajo peso al nacer donde sigue siendo elevada, sumado a la necesidad de técnicas invasivas para la supervivencia de estos, y a pesar del uso de potentes agentes antimicrobianos.<sup>2</sup>

La incidencia de sepsis neonatal en el mundo desarrollado se encuentra entre 0,6% y el 1,2% de todos los nacidos vivos, pero en el mundo en desarrollo puede alcanzar entre el 20 y el 40% de todos los nacidos vivos. Esta patología representa un desafío para los servicios de neonatología de todo el mundo; es imprescindible un diagnóstico precoz, específico, y un tratamiento antimicrobiano adecuado que nos permita reducir los índices de morbimortalidad.

<sup>3</sup>

Los estudios del Grupo de Hospitales Castrillo sitúan en España la incidencia de sepsis de transmisión vertical en 2,5 por 1.000 recién nacidos vivos, y la de sepsis nosocomial en 2,1 % de los ingresos en Unidades Neonatales, con una mortalidad del 8,7 y el 11,8 %, respectivamente.<sup>4</sup> Las cifras son similares a las de otros países desarrollados como Estados Unidos, con una incidencia entre 1,5 y 3,5 %, y muy inferiores a las de los países empobrecidos,<sup>5</sup> en México se ha reportado de 4 a 15.4 casos por 1 000 nacidos vivos.<sup>6</sup>

Aunque las cifras de mortalidad infantil en Cuba son bajas, 5.8/1000 nacidos vivos (Informe del Departamento de Estadística Nacional del Ministerio de Salud Pública 2005), la septicemia neonatal no ha dejado de ser un fenómeno frecuente en la mayoría de los hospitales ginecobstétricos, tal es el caso del Hospital "América Arias" uno de los más importantes y concurridos de la capital.<sup>7</sup>

Entre los factores que predisponen a la infección del neonato están: la fragilidad y vulnerabilidad de la piel y membranas mucosas, la ausencia de experiencia inmunológica in útero, niveles precarios de IgG e IgM en prematuros, deficiencia de componentes del

complemento, carencia de memoria de células T, disminución de reservas de neutrófilos en médula ósea y sus deficiencias funcionales.<sup>8</sup>

Las infecciones continúan siendo un azote en la infancia, lo cual se evidencia en que representan la segunda causa básica de mortalidad infantil en Cuba.<sup>9</sup>

## **OBJETIVOS**

### **GENERAL**

Identificar la influencia de los posibles factores de riesgo asociados a la infección neonatal precoz en recién nacidos pretérminos.

### **ESPECÍFICOS**

Determinar si existe asociación entre los factores maternos: sepsis vaginal en el tercer trimestre, sepsis urinaria en el tercer trimestre, rotura prematura de membranas más de 12 horas, parto pretérmino, corioamnionitis clínica, durante el embarazo con la aparición de infección neonatal precoz en recién nacidos pretérminos.

## **MÉTODO**

Esta investigación se desarrolló en el Servicio de Neonatología Cerrado del Hospital General Universitario Carlos Manuel de Céspedes de Bayamo, provincia Granma, en el período comprendido del primero de enero al 31 de diciembre del 2010.

Se realizó un estudio analítico de casos y controles, para identificar los posibles factores de riesgo en recién nacidos pretérminos con el diagnóstico de infección neonatal precoz, ingresados en el Servicio de Neonatología Cerrado del Hospital General Universitario Carlos Manuel de Céspedes. Se compararán todos los recién nacidos diagnosticados con infección (casos) con otros que no la padecieron (controles) a razón de 2 controles por cada caso. El universo estuvo integrado por todos los recién nacidos con el diagnóstico de infección neonatal precoz ingresados en el Servicio de Neonatología en el período antes mencionado.

A partir de este universo se seleccionaron dos grupos de estudio (casos y controles): los casos quedarán constituidos por los recién nacidos pretérminos vivos con infección neonatal precoz diagnosticados por clínica, laboratorio clínico y microbiológico (cultivo) realizado en el período seleccionado y los controles por los recién nacidos pretérminos vivos, nacidos por parto simple, que teniendo factores de riesgo no desarrollaron la infección. Para seleccionar los

controles se escogieron los dos próximos recién nacidos pretérminos posteriores al caso de infección.

La obtención de un cultivo de un microorganismo único a partir de una o más muestras de sangre del paciente colectadas en frascos de hemocultivo bajo estrictas condiciones de asepsia.

### **Criterios de inclusión**

Infección: Sospechada o probada (por cultivo positivo o reacción cadena polimerasa) causada por cualquier patógeno o síndrome clínico asociado a alta probabilidad de infección. Evidencia de infección en el examen clínico, imagen, o pruebas de laboratorio (leucocitos en líquido normalmente estéril, perforación visceral, radiografía compatible con neumonía, exantema petequial o purpúrico o púrpura fulminante).

En nuestro estudio se acordó según las normas del servicio incluir en el estudio los recién nacidos pretérminos que tuvieron infección neonatal antes las 72 horas.

### **Criterios de exclusión**

No cumplimiento de alguno de los requisitos antes expuestos.

### **Diseño de la investigación**

Se diseñó un estudio analítico de casos y controles. Durante el mismo se procuró que todos los recién nacidos pretérminos recibieran un tratamiento médico inicial uniforme indicado y controlado por el autor y los demás miembros del servicio, donde se tuvo en cuenta las características clínicas del enfermo y la gravedad del cuadro clínico, basadas en las guías de buenas prácticas clínicas diseñadas para la atención de los recién nacidos pretérminos, en el Servicio de Neonatología Cerrado de nuestro centro hospitalarios.

### **Variables**

Infección vaginal: Es la presencia de agentes patógenos en el segmento cérvico-vaginal con presencia o no de leucorrea, diagnosticada por métodos clínicos y/o microbiológicos.

Infección urinaria: Es la presencia de agentes patógenos en la orina, diagnosticados por métodos clínicos y microbiológicos.

RPM: Es la ruptura prematura de membranas, en este caso fue escogida con 18 horas o más.

Se consideró corioamnionitis clínica la presencia de temperatura mayor o igual a 38 °C y dos o más de los siguientes parámetros: taquicardia fetal, contracción uterina o feto maloliente, sin foco aparente de infección

## **Análisis estadístico**

El análisis estadístico se basó en una estrategia univariada, la misma consistió en la determinación del riesgo relativo (RR) para cada uno de los factores de riesgo hipotéticamente influyentes en la aparición de infección neonatal precoz, así como en la estimación de sus intervalos de confianza al 95 (IC 95). Para cada uno de los factores de riesgo se aprobó la hipótesis de que el RR poblacional fuese significativo mayor de 1, con un nivel de significación estadística de  $p < 0.05$ .

Análisis Multivariante: Seguidamente se realizó un estudio multivariante mediante la técnica de regresión logística binaria.

## **Resultados**

En este estudio se evaluó la influencia de los factores de riesgo relacionados con la aparición de infección neonatal precoz y se encontró, al realizar el análisis univariado que la sepsis vaginal fue estadísticamente significativa con  $p < 0.001$ ; con una probabilidad de padecer la enfermedad de 3,07 veces (IC 95% Ls 1,52 – Li 6,22), en hijos cuyas madres la padecieron resultando factor de riesgo influyente a tener en cuenta. Tabla # 1

Ello indica que en niños cuyas madres presentaron sepsis urinaria durante el embarazo, el riesgo de aparición de infección neonatal precoz se triplicó, significativamente, en comparación con aquellos que no tuvieron sus madres sepsis urinaria (OR=3,02; IC 95% Ls 1,61 – Li 5,66,  $p < 0.0000$ ). De manera similar se comportó la rotura prematura de membranas de más de 18 horas en la tabla # 3, en niños cuyas madres la presentaron, el riesgo de aparecer la infección precoz fue 10 veces más, de forma significativa, que en aquellos que no la padecieron (OR de 1054,  $p < 0.0000$ , (IC 95% Ls 4,67 - Li 23,78 ).

En la tabla # 4 la corioamnionitis clínica fue factor influyente en la aparición de infección neonatal precoz pues los pretérminos cuyas madres presentaron la misma, se comportaron con riesgo 9 veces más, resultando estadísticamente significativa con una probabilidad de (OR de 9,70,  $p < 0.0000$ , (IC 95% Ls 4,40 - Li 23,30).

## **Discusión de los resultados**

La literatura destaca que las infecciones perinatales tienen mal pronóstico neonatal. La sepsis vaginal se asocia a la colonización del líquido amniótico (corioamnionitis) y juega un papel importante en la iniciación del parto prematuro, aumenta la incidencia de displasia broncopulmonar, ductus arterioso permeable hemodinámicamente significativo y de infección neonatal. También pueden producir depresión hemodinámica con hipotensión y menor flujo sanguíneo cerebral lo que favorece el desarrollo de lesiones neurológicas.

La mayoría de los recién nacidos se desarrollan en un medio intrauterino estéril y se colonizan durante el pasaje por el canal de parto. En algunas ocasiones los microorganismos del tracto genital pueden invadir la cavidad amniótica y el recién nacido se coloniza al tragar o aspirar líquido amniótico infectado, aunque la rotura prematura de membranas aumenta el riesgo de infección ovular, esta puede producirse con membranas íntegras. El monitoreo invasivo y la infección urinaria materna también aumenta el riesgo de infección amniótica. En raras ocasiones el feto puede infectarse por siembra hematogena- transplacentaria.

La asociación entre las infecciones cérvico-vaginales, los resultados adversos del embarazo y el parto ha sido señalada por numerosos autores,<sup>10</sup> pero aún no ha sido posible encontrar una asociación consistente entre la erradicación microbiológica o clínica de la infección y una mejoría en esos resultados.<sup>11, 12</sup>

Estos gérmenes pueden producir una respuesta inflamatoria, proteasas, elastasas, mucinasas y colagenasas que pueden destruir o debilitar las membranas fetales así como un aumento del ácido araquidónico y las prostaglandinas e incrementar la frecuencia de las contracciones uterinas, la infección cérvico-vaginal se asocia con morbilidad materna como sepsis, trastornos de la contractilidad uterina y operación cesárea.<sup>13, 14</sup>

En fetos y neonatos se asocia con desaceleraciones tardías, sufrimiento fetal, prematuridad, enfermedad de membrana hialina, sepsis e ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.<sup>15</sup>

Estudios longitudinales han demostrado la asociación de la vaginosis bacteriana con aborto espontáneo, trabajo de parto prematuro, amniorrexis prematura, endometritis, corioamnionitis y bajo peso al nacer. En un estudio controlado, fueron acompañadas 1.260 gestantes, entre las cuales fueron diagnosticados 32,5% de vaginosis bacteriana. Las pacientes que recibieron tratamiento adecuado tuvieron 50% de reducción en el riesgo de parto prematuro, mostrando la asociación fuerte con la ruptura prematura de membranas y parto prematuro.<sup>16</sup>

Entre los factores de riesgo prenatales se hizo patente la sepsis vaginal, factor determinante para la infección intraamniótica ascendente, según la literatura se origina inicialmente una vaginosis que genera consecutivamente una deciduitis, corionitis y amnionitis, la que a su vez causa la infección del feto pudiendo ser ésta última generalizada o localizada, de igual forma pueden originar la ruptura prematura de membranas (RPM), lo cual constituye un factor predisponente para la sepsis neonatal,<sup>7</sup> La asociación entre colonización vaginal materna y SGB también es ampliamente reconocida como factor de riesgo para la sepsis neonatal por este patógeno, este riesgo se eleva cuando es asociado a ruptura prematura de membranas, fiebre materna y prematuridad.<sup>17</sup>

La sepsis urinaria representa un factor de riesgo, pudiendo causar rotura prematura de membranas y aumentar consecuentemente la posibilidad de padecer infección neonatal

precoz. Los principales factores de riesgo para el desenvolvimiento de la bacteriuria asintomática durante el embarazo es, la edad, la paridad, y el bajo nivel socioeconómico.<sup>18</sup>

El tracto urinario es especialmente vulnerable a la infección durante el embarazo debido a la dilatación uretral, la estasis urinaria y el reflujo vesicoureteral. Por lo anterior la infección urinaria sintomática es uno de los responsables del incremento de la incidencia de la ruptura prematura de membranas y el parto prematuro, con obvias consecuencias sobre la morbilidad y mortalidad neonatal.<sup>19</sup>

La ruptura prematura de membranas fetales ocurre en aproximadamente 1-3% del total de mujeres embarazadas, además se encuentra asociada con aproximadamente el 30-40% de partos pretérmino, por esta razón podría considerarse como el problema obstétrico de la actualidad debido a que está reportado que el 85% de la morbilidad y mortalidad fetal es resultado de la prematuridad.<sup>20</sup>

La etiopatogenia del parto prematuro y de la rotura prematura de membranas parece ser multifactorial. Muchas informaciones epidemiológicas, clínicas y laboratoriales relacionan la infección y la respuesta inflamatoria del tracto reproductivo como causas de trabajo de parto prematuro, rotura prematura de membranas y nacimientos pretérminos durante la gravidez,<sup>21</sup> la ruptura de las membranas más de 18 horas, generalmente es responsable del parto prematuro y aumenta los riesgos de complicaciones bacterianas. La asociación de ruptura prematura de membranas e infección perinatal es evidenciada por varios estudios en la literatura.<sup>22, 23</sup>

Castellanos-Madrid sentencia que existe una relación directa entre la rotura prematura de las membranas más de 18 horas y la infección neonatal temprana a medida que esta se prolonga. Es conveniente hacer diagnóstico obstétrico temprano que favorezca la utilización adecuada de recursos; de igual manera aumentar la estancia hospitalaria y el período del tratamiento en los pacientes en los cuales la infección neonatal es muy probable.<sup>24</sup>

Actualmente, la infección intraamniótica se define como la presencia de un cultivo positivo en líquido amniótico obtenido por amniocentesis, y se denomina corioamnionitis o infección ovular clínica a la presencia de síntomas en una paciente que tiene una infección intraamniótica, la sepsis neonatal y la neumonía están estrechamente asociados a corioamnionitis histológica como lo han mostrado varios reportes, uno reciente, describe la evolución a corto plazo en los recién nacidos menores de 30 semanas, el desarrollo de sepsis neonatal se ha vinculado con la respuesta inflamatoria materna placentaria severa, con marcadores histológicos como son la subcorionitis aguda con presencia de microabscesos y una respuesta inflamatoria fetal marcada, expresada por arteritis umbilical.<sup>25</sup>

Según Richardson, las madres con corioamnionitis pueden desarrollar endometritis puerperal y los neonatos pueden nacer con neumonía connatal, cuyo pronóstico es muy grave si además se trata de niños prematuros,<sup>26</sup> es un cuadro clínico con factores de riesgo conocido que se dan tanto en gestaciones de término como de pretérmino y que tiene una gran

asociación a la rotura prematura de membranas, <sup>27</sup> complica entre el 2 y el 11% de los embarazos y aproximadamente el 5 % de los casos el feto está infectado siendo mucho más común en los partos pretérminos.<sup>28</sup>

El 48,2% de la corioamnionitis histológica no presenta rotura prematura de membranas. Existen investigaciones que han documentado la presencia de corioamnionitis, semanas o meses previos a la rotura de membrana o trabajo de parto pretérmino. Se puede producir infección subclínica antes de la rotura de membranas; puede ser la causa y no la consecuencia de esta complicación.<sup>29</sup>

Estos resultados son similares a los hallados en nuestra investigación y es también planteada por otros autores.

## CONCLUSIONES

Todos los factores, tales como, sepsis vaginal en el tercer trimestre, sepsis urinaria en el tercer trimestre, rotura prematura de membranas más de 18 horas, corioamnionitis clínica contribuyeron al riesgo de adquirir la infección neonatal precoz,

La sepsis vaginal y urinaria en el tercer trimestre, fueron los factores de mayor riesgo.

## ANEXOS

**Tabla 1. Análisis univariado de los factores de riesgo de la infección neonatal precoz en recién nacidos pretérminos según presencia de sepsis vaginal en el tercer trimestre. Año 2010.**

Sepsis vaginal tercer trimestre	Infección. Caso		Infección. Control		O.R	I.C 95%	P
	No	%	No	%			
Si	50	79,4	70	55,5	3,07	1,52-6,22	0,001
No	13	20,6	56	44,5			
Total	63	100,0	126	100,0			

Fuente: Historias clínicas

**Tabla 2. Análisis univariado de los factores de riesgo de la infección neonatal precoz en recién nacidos pretérminos según presencia de sepsis urinaria en el tercer trimestre. Año 2010.**

Sepsis urinaria 3er trimestre	Infección Caso		Infección Control		OR	IC 95 %	P
	No	%	No	%			
Si	40	63,5	46	36,5	3,02	1,61-5,66	0,000



No	23	36,5	80	63,5			
Total	63	100,0	126	100,0			

Fuente: Historias clínicas

**Tabla 3. Análisis univariado de los factores de riesgo de la infección neonatal precoz en recién nacidos pretérminos según presencia de rotura prematura de membranas más de 18 horas. Año 2010.**

Rotura prematura de membranas más de 18 horas	Infección. Caso		Infección. Control		OR	IC 95 %	P
	No	%	No	%			
Si	30	47,6	10	7,9	10,545	4,67-23,78	0,000
No	33	52,4	116	92,1			
Total	63	100,0	126	100,0			

Fuente: Historias clínicas

**Tabla 4. Análisis univariado de los factores de riesgo de la infección neonatal precoz en recién nacidos pretérminos según presencia de corioamnionitis clínica. Año 2010.**

Corioamnionitis Clínica	Infección Caso		Infección Control		OR	IC 95 %	P
	No	%	No	%			
Si	25	39,7	8	6,3	9,70	4,40-23,30	0,000
No	38	60,3	118	93,7			
Total	63	100,0	126	100,0			

Fuente: Historias clínicas

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dotres C. La salud del niño en las Américas y en Cuba. Rev Cubana Pediatr 1998; 70(2):122-8.
2. Haque K, Mohan P. Pentoxifilina para la sepsis neonatal. Biblioteca Cochran Plus [artículo en Internet] 2005 [Consultado 13 Diciembre 2007]; Disponible en: <http://www.update-software.com/AbstractsES/ab004205-ES.htm>
3. Franz AR, Bauer K, Schalk A y col. The determination combined of the interleucina 8 and the protein C reactivates reduces the antibiotic unnecessary treatment of the neonatos: randomized, controlled and multicentral test. Pediatrics 2004; 58 (1): 40-47.
4. López Sastre JB, Pérez Solís D. Definiciones of neonatal sepsis: a long way to go. An Pediatr 2006; 65: 525-528.
5. Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath PT. Neonatal sepsis: An international perspective. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2005; 90:F220-F4.
6. Rodríguez-Weber MA, López-Candiani C, Arredondo-García JL, Gutiérrez-Castrellón P, Sánchez-Arriaga F. Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal en un hospital de tercer nivel de atención. Salud Pública Méx 2003;(45)2.

7. Hernández Espino M, Couto Ramos, MJ, Rojas Hernández N, Fiol Ferrer N, Torriente Crespo M. Analysis of sepsis episodes in one neonatal intensive care unit. Rev Panam Infectol 2005; 7(2):22-28.
8. Valverde J, Farías E. Sepsis. Factores de riesgo en recién nacidos pretérminos. Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela 2007; 30(1).
9. Anuario Estadístico. Principales causas de muerte en menores de 1 año por componentes. [Artículo en Internet] 2007 [Consultado 2 Diciembre 2007] Disponible en:  
[http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/dne/anuario\\_estadistico\\_de\\_salud\\_2007\\_e.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/dne/anuario_estadistico_de_salud_2007_e.pdf)
10. González MA, Caraballo MA, Guerrero SA, Montenegro SO. Sepsis neonatal y prematuridad. Rev Postgrado de la VIa Cátedra de Medicina 2006; 160: 22-28.
11. Díaz Álvarez M, Acosta Batista B, Claver Isás D, Fernández de la Paz MT, Martínez Izquierdo A. Aspectos clínico-epidemiológicos de las infecciones por *Streptococcus pyogenes* en el período neonatal. Rev Cubana Pediatr 2008; 80(1).
12. Rivas C, Tallac, Etchenique A. Colonización vaginorrectal por *Streptococcus* del grupo B en mujeres embarazadas, entre las 35 a 37 semanas de gestación. Rev Med Urug 2006; 22: 191-196.
13. Tapia CA, Cortés J, Saucedo VJ, Cuevas MA. Posibles factores de riesgo que influyen en la mortalidad por sepsis neonatal. Gac Méd Méx 2006; 142(4):283-9.
14. Tapia JL, Reichhard CT, Saldías RM, Abarzúa F, Pérez MA, González MA, Gederlini GA. Neonatal sepsis in the era of antenatal antibiotic prophylaxis. Rev Chil Infect 2007; 24 (2): 111-116.
15. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. Pediatr Clin North Am 2004; 51: 939-59.
16. Pastor Peidro JA, González de Dios J, Urán Moreno MM, García Avilés B, de la Morena Campillo A, Moya Benavent M. Utilidad de la procalcitonina como prueba diagnóstica precoz de sepsis neonatal en recién nacidos con factores de riesgo de infección. An Pediatr 2007; 67: 530-535.
17. Singh S, Evans TW. Organ dysfunction during sepsis. Intensive Care Med. 2006 ; 32(3):349-360.
18. Juvenal Calderón Guillén J, Vega Malagón G, Velásquez Tlapanco J, Morales Carrera R, Vega Malagón AJ. Factores de riesgo materno asociados al parto pretérmino. Rev Med IMSS 2005; 43 (4): 339-342.
19. Fernández Díaz NC, Duque de Estrada J, Díaz Cuéllar FE. Sepsis neonatal. Actualización de los criterios diagnósticos. Rev Méd Electrón [Artículo en Internet] 2008 [Consultado 4 Marzo 2009]; 30(2). Disponible en:  
<http://www.revmatanzas.sld.cu/tema10.htm>
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Diminishing racial disparities in early-onset neonatal group B streptococcal disease-United States, 2000-2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004; 53(23):502-5.
21. Ganfong Elías A, Nieves Andino A, Simonó Bell NM, González Pérez JM, Ferreiro Fernández L, Díaz Pérez MC. Influencia de la rotura prematura de membranas en algunos resultados perinatales. Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto" Rev Cubana Obstet Ginecol 2007; 33 (2).
22. García Fernández Y, Fernández Ragi RM. El recién nacido pretérmino extremadamente bajo peso al nacer. Un reto a la vida. Hospital General Docente «Ivan Portuondo», San Antonio de los Baños. Rev Cubana Pediatr 2006; 78 (3).
23. Niño Trovar MA. Manejo integral del recién nacido pretérmino de muy bajo peso y edad gestacional. [Artículo en Internet] 2002 [Consultado 4 Marzo 2009] Disponible en:  
[www.colombia.com/medicina/pediatria/peidiatria](http://www.colombia.com/medicina/pediatria/peidiatria)
24. Apremont ID. Análisis de la mortalidad neonatal en Chile: Curso a distancia de enseñanza continua de postgrado en pediatría y ambulatoria. [Artículo en Internet] Chile: Pontificia Universidad Católica de Chile. Redes de investigación neonatal. [Consultado 10 Enero 07] Disponible en:  
<http://www.medwave.cl/atencion/infantil/FUDOC2003/2FUDOC2003/4.act#TOP>

25. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B. EPISEPSIS Study Group. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med.* 2004; 30: 580-88.
26. Carcillo JA. Reducing the global burden of sepsis in infants and children: a clinical practice research agenda. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6(Suppl 3):S157-64.
27. Dellinger P, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J. Lineamientos de la campaña para sobrevivir a la sepsis con vistas al manejo de la sepsis severa y el shock séptico. *Crit Care Med.* 2004; 32(3); 858-872.
28. Arizcun Pineda J, Arrabal Terán MC. Deficiencias, discapacidades del desarrollo y los servicios de neonatología. [Artículo en Internet] 2005 [Consultado 4 Marzo 2009] Disponible en: [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitacion-temprana/deficiencias, discapacidades del desarrollo y los servicios de neonatologia.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitacion-temprana/deficiencias,_discapacidades_del_desarrollo_y_los_servicios_de_neonatologia.pdf)
29. Sharon AN. Infection control and specific bacterial, viral, fungal and protozoan infections of fetus and neonate. In: Spitzer Alan R. *Intensive Care of the Fetus & Neonate*. Philadelphia-Pennsylvania: Ed. Elsevier Mosby; 2005. Pp.1083-86.