
ARTICULO ORIGINAL

Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal

Risk factors associated to neonatal sepsis

Drs.: Claudia Verónica Rios Valdéz*, Maria del Pilar Navia Bueno**, Manuel Díaz Villegas***, H. Jorge Salazar Fuentes****

Resumen

Objetivos: identificar los factores de riesgo y el grado de asociación de los mismos con la sepsis neonatal precoz y tardía.

Métodos: se realizó un estudio analítico observacional de casos y controles en el Servicio de Neonatología del Hospital de la Mujer, La Paz – Bolivia, de 322 recién nacidos (historias clínicas), 108 casos y 214 controles.

Resultados: se analizaron 322 historias clínicas y los factores que tuvieron significancia como riesgo para sepsis neonatal precoz fueron: edad gestacional pretérmino (OR 5.47, IC 95% 2.14-14.83), el bajo peso al nacer (OR 3.09, IC 95% 1.55-6.16), la ruptura prematura de membranas (OR 3.87, IC 95% 2.06-7.32), la infección de vías urinarias (OR 3.21, IC 95% 1.49-6.89) y la corioamnionitis (OR 4.69, IC 95% 1.05-21.63). La hipertensión arterial (OR 114.44, IC 95% 37.90-366), la utilización de vía central (OR 5.41, IC 95% 2.57-11.4) Y ventilación mecánica (OR 3.26, IC 95% 1.6-6.66) como procedimientos invasivos fueron factores de riesgo significantes para sepsis neonatal tardía. Los factores de riesgo para el fallecimiento de los niños fueron: ser recién nacido pretermino (OR 3.3, IC 95% 1.6-6.87), tener bajo peso al nacer (OR 13.07, IC 95% 6.84-25.13), que la madre haya presentado infección de vías urinarias (OR 2.08, IC 95% 1.03-4.15) Y la utilización de vía central (OR 8.46, IC 95% 4.43-16.26) Y ventilación mecánica (OR 17.94 IC 95% 9.17-35.45) en los neonatos.

Conclusiones: los hallazgos del presente estudio demuestran que la sepsis es una causa de mortalidad neonatal y que la presencia de esta patología ya sea de tipo precoz o tardía, esta determinada por varios factores, los cuales, al estar presentes en la madre o el niño se convierten en factores de riesgo que pueden ser tratados o prevenidos una vez que son diagnosticados.

Palabras claves:

Rev Soc Bol Ped 2005; 44 (2): 87-92: factores de riesgo, sepsis neonatal precoz, sepsis neonatal tardía y mortalidad neonatal.

Abstract

Objectives: Identifying risk factors and to what degree are these associated to early and delayed neonatal sepsis.

Method: An analytical study was carried out observing cases and their follow-up at the Neonatology Department of the Womcu's Hospital in La Paz, Bolivia. The study included 322 newborn clinical histories, 108 cases and 214 follow-ups,

Results: 322 clinical histories were revised. Risk factors that were significant for neonatal sepsis, either early or delayed were: premature birth (OR 5.47, IC 95% 2.14-14.83), low birth weight (OR 3.09, IC 95% 1.55-6.16), premature membrane rupture (OR 3.87, IC 95% 2.06-7.32), urinary tract infection (OR 3.21, IC 95% 1.49-6.89) and "chorioamnionitis" (OR 4.69, IC 95% 1.05,-21.63). Significant risk factors for delayed neonatal sepsis were invasive procedures such as high blood pressure (OR 114.44, IC 95% 37.90-366), use of main pathway (OR 5.41, IC 95% 2.57-11.4) and mechanical ventilation (OR 3.26, IC 1.6-6.66). Risk factors for newborn deaths were: premature births, (OR 3.3, IC 95% 1.6-6.87), low birth weight (OR 13.07, IC 95% 6.84-25.13), urinary tract infection in the mother (OR 2.08, IC 95% 1.03-4.15) use of main pathway (OR 8.46, IC 95% 4.43-16.26) and mechanical ventilation (OR 17.94, IC 95% 9.17-35.45)

Conclusions: findings in this study show that sepsis causes neonatal death be it early or delayed and that it is caused by several factors which may originate either in the mother or the baby which turn into risk factors that may be treated or prevented once they are diagnosed.

Key words:

Rev Soc Bol Ped 2005; 44 (2): 87-92: risk factors, early neonatal sepsis, delayed neonatal sepsis and neonatal mortality.

Medica Epidemiologa Caja Petrolera de Salud. La Paz

** Docente Investigador IINSAD UMSA

*** Jefe de Servicio de Neonatología Hospital de la Mujer

**** Pediatra Intensivista. Caja Petrolera de Salud. La Paz

Introducción

Actualmente se define la sepsis como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. (SIRS) y se establece la presencia del mismo con cuatro criterios clínicos que son distermia, taquipnea, taquicardia y cambios importantes de la fórmula leucocitaria^{1,3}. La sepsis neonatal es una infección bacteriana invasiva que aparece durante las primeras semanas de vida^{1,2}. La sepsis neonatal de comienzo precoz se hace clínicamente aparente en el curso de las seis horas posteriores al nacimiento en más del 50% de los casos, la gran mayoría se presenta en el curso de las primeras 72 horas de vida^{2,4}. La aparición de infecciones bacterianas neonatales en el periodo perinatal sugiere que los patógenos suelen adquirirse intrauterinamente o durante el parto^{1,4}. Por el contrario, la sepsis neonatal de comienzo tardío suele iniciarse después de los 4 días de edad e incluye las infecciones nosocomiales³.

El mayor riesgo para la mortalidad infantil ocurre durante el periodo neonatal que se extiende desde el nacimiento hasta el primer mes de vida^{2,10}. Un estimado de 4 millones de neonatos mueren cada año en el mundo^{4,6}. El 98% de la muerte neonatal ocurre en países en vías de desarrollo^{1,17}.

La tasa de mortalidad neonatal más alta en el mundo ocurre en Asia del Sur donde se estima que 51 muertes se producen por cada 1000 nacidos vivos (n.v.). Cada año, solo en Asia del Sur, 2 millones de niños mueren sin llegar a cumplir su mes de vida. Para comparar, la tasa de mortalidad en África es de 42 x 1000 n.v., en Latinoamérica de 25 x 1000 n.v., en Bolivia de 27 x 1000 n.v. y en Europa y Norteamérica es menor a 10 x 1000 n.v.^{1,3}.

Estas muertes llegan al 60% del total de muertes en menores de 5 años y a los dos tercios de la mortalidad infantil en Bolivia^{18,29}.

Las infecciones neonatales en nuestro país se han convertido en un problema importante porque influyen tanto en la morbilidad como en la mortalidad de este grupo etéreo. Según la Encuesta Nacional de Demografía y Salud (ENDSA) 2003, la tasa de mortalidad neonatal en la zona urbana es de 21 x 1000 n.v. y en la zona rural de 35 x 1000 n.v.

Un estudio realizado en La Paz por el Dr. Díaz, en el Servicio de Neonatología del Hospital de la Mujer el año 2003, encontró que la mortalidad alcanzó al 30%.

La importancia de conocer los factores de riesgo que en nuestro medio llevan al desarrollo de una sepsis ya sea precoz o tardía y su relación con la mortalidad, es definir cuales de los niños son los que tendrán prioridad en atención, en los métodos diagnósticos y su adecuado tratamiento^{26,33}. Todo esto se hace necesario porque las pruebas utilizadas para diagnosticar estas infecciones, al te-

ner una precisión elevada, también tiene un coste mayor y el uso de pruebas imprecisas puede conducir a la no detección de recién nacidos infectados y/o a intervenciones neonatales innecesarias^{24,32}.

Material y métodos

Diseño del estudio: casos y controles.

Diseño de la muestra y grupos de estudio: se revisaron las historias clínicas de los recién nacidos que ingresaron al servicio de Neonatología en el Hospital de la Mujer formando dos grupos en relación 2:1 para los controles: *Casos:* los recién nacidos con el diagnóstico de sepsis y *controles:* los recién nacidos sin diagnóstico de sepsis. Se calculó un tamaño muestral de 322 pacientes: 108 casos y 214 controles.

variables perinatales tomadas en cuenta: la edad materna, edad gestacional, peso del recién nacido, ruptura prematura de membranas, corioamnionitis, infección de vías urinarias, parto séptico (extrahospitalario), leucorrea, eclampsia, procedimientos invasivos en el recién nacido (vía periférica, vía central y ventilación mecánica), turno de enfermería en que se produjo el nacimiento y la internación, y estado vital al alta.

Análisis estadístico: se utilizó la estadística descriptiva. Se utilizó la prueba F para la comparación de medias. Se realizó un análisis bivariado y se estimó el Odd Ratio (OR) y su intervalo de confianza (IC) al 95%.

Resultados

La edad de las madres de los recién nacidos que ingresaron al estudio tuvo un promedio de 25 años, con un rango de 14 a 47 años, con una media de 25 ± 6.6 ($F = 0.037$).

Los factores de riesgo para sepsis neonatal propuestos se presentaron en mayor porcentaje en los casos que en los controles.

La relación entre sepsis precoz y estado vital al alta, encontró una relación directa de muerte con sepsis, aunque en ambos grupos la mayoría de los niños fue dado de alta con vida.

El promedio de la edad gestacional en los casos con sepsis precoz fue de 32 ± 3.4 semanas y para los controles de 34.9 ± 3.9 semanas ($F = 0.24$).

Entre la edad gestacional y sepsis precoz se encontró como factor de riesgo una edad gestacional menor a 37 semanas (OR 5.47, IC 95% 2.14-14.83) y el mayor porcentaje de niños nacieron dentro de ese grupo. El rango de 37 a 42 semanas al nacimiento fue un factor protector contra esta patología (OR 0.19, IC95% 0.07-0.49).

El promedio del peso en los recién nacidos con sepsis precoz fue de 1678 ± 597 gramos en comparación con el

de los controles de 2236±809 gramos (F =0.0076). La relación entre el peso al nacimiento y sepsis, nacer con un peso entre 1000 Y 1500 g. fue significativo para presentar sepsis (OR 3.09, IC 95% 1.55-6.16) Y no así los que tuvieron un peso mayor a 2500 g., que fue un factor protector (OR 0.17, IC 95% 0.06-0.47). EL nacer con menos de 1000g o en el rango de 1500 a 2500g. de peso no mostró ninguna relación con la presencia de la patología (Cuadro # 1).

Entre la presencia de ruptura prematura de membranas y el riesgo de hacer sepsis precoz, se encontró que esta patología es un factor de riesgo (OR 3.87, IC 95% 2.06-7.32). En un mayor porcentaje, los casos presentaron este factor en relación con los controles. La relación con la presencia de corioamnionitis mostró que se presenta como factor de riesgo directo para sepsis (OR 4.69, IC 95% 1.05-21.63. La relación con la infección de vías urinarias en la madre también mostró ser una factor positivo para la presencia de sepsis (OR 3.21, IC 95% 1.49-6.89) (Cuadro # 1).

En relación entre la leucorrea materna y la sepsis precoz, no se encontró asociación directa entre ambas (OR 1.79, IC 95% 0.34-8.4). Pero se encontró que la incidencia de sepsis es mayor con este antecedente (33.3% vs. 21.8%)(Cuadro # 1).

El parto séptico (OR 1, IC 95% 0.0-5.46) Y la hipertensión arterial inducida por el embarazo (OR 0.43, IC 95% 0.02-3.48) no mostraron una relación significativa con la sepsis precoz. (Cuadro # 1).

Cuadro # 1. Resumen de factores de riesgo para sepsis neonatal precoz

Factor de riesgo	Casos =61	Controles =214	DR	IC95%
Corioamnionitis	5	4	4.69	105-21.63
IVU	17	23	3.21	1.49-6.89
Leucorrea	3	6	1.79	0.34-8.4
Parto séptico	2	7	1	0.0-5.46
RPM	36	58	3.87	2.06-7.32
Preeclampsia	11	37	1.05	0.47-2.33
Eclampsia	1	8	0.43	0.02-3.48
Edad Gest.<37 sem.	55	134	5.47	2.14-1483
Peso 1000- 1500g.	22	33	3.09	1.55-6.16
Fallecidos	27	36	393	2.02-7.64

Los factores de riesgo propuestos para sepsis tardía, mostraron en cuanto a frecuencia. un número mayor en los casos que en los controles en hipertensión arterial inducida por el embarazo y en los procedimientos invasivos (vía central y ventilación mecánica).

La relación con el estado vital al alta mostró que en un mayor número. los recién nacidos fueron dados de alta con vida.

El promedio de edad gestacional entre los casos fue de 34.1±3.4 semanas, muy parecido al de los controles que fue de 34.9±3.9 semanas (F =0.367).

Entre la edad gestacional y la sepsis tardía, no se encontró relación significativa, pero se observó que la mayoría de los niños nació con menos de 37 semanas con una incidencia de sepsis de 21.6% comparada con la incidencia de los que nacieron dentro del rango de 37 a 42 semanas del 13.3%.

El promedio de peso en los recién nacidos con sepsis tardía fue de 2094±784 gramos en comparación con el de los controles que fue de 2236±809 gramos (F = 0.835). El análisis no mostró ninguna relación entre sepsis y este antecedente, pero se observó que el mayor porcentaje de niños nacieron con un peso entre 1500 y 2500 g., aunque la incidencia de sepsis fue mayor en los que nacieron con menos de 1000 g. (23.1 %).

El antecedente de hipertensión arterial inducida por el embarazo fue un factor positivo para la presencia de sepsis tardía (OR 114.44, IC95% 37.9-366) (Cuadro # 2).

No hubo relación entre el turno de enfermería en que los recién nacidos ingresaron al servicio de neonatología y la sepsis tardía. Pero la incidencia de sepsis en el turno de la noche (19.8%) fue mayor que en el turno de la tarde (18.3%) Yde la mañana (17.6%).

En la utilización de vía periférica en el tratamiento del recién nacido y la sepsis tardía no se observó asociación, pero tuvo un OR significativo de 4.48 aunque su IC no mostró valor estadístico (IC 95% 0.64-96.05). La incidencia de sepsis fue de 19.8% en los que se utilizó este procedimiento invasivo comparado con el 5% en los que se lo hizo (Cuadro # 2).

La utilización de una vía central (OR 5.41, IC 95% 2.57-11.42) o de la ventilación mecánica (OR 3.26, IC 95% 1.60-6.66) mostraron una relación significativa con la sepsis neonatal tardía (Cuadro # 2).

La sepsis en general mostró ser un riesgo significativo para muerte neonatal (OR 2.91, IC 95% 1.66-5.12). (Cuadro # 3)

Respecto al estado vital al alta y la edad gestacional, se observó que el nacimiento pretermino tuvo relación po-

Cuadro # 2. Resumen de los factores de riesgo para sepsis neonatal tardía

Factor de riesgo	Casos =49	Controles =214	OR	IC95%
Preeclampsia	2	37	0.2	0.03-0.91
Eclampsia	40	8	114.44	37.90-366
Vía periférica	48	195	4.68	0.64-96.05
Vía central	22	28	5.41	2.57-11.42
Ventilación mecánica	21	40	3.26	1.60-6.66
Fallecidos	14	36	1.98	0.91-4.27

sitiva con la muerte neonatal (OR 3.3, IC 95% 1.6-6.87) (Cuadro # 3).

La relación entre el peso de los recién nacidos y muerte neonatal por sepsis mostró que los nacidos con menos de 1500g. tuvieron una relación positiva (OR 13.07, IC 95% 6.84-25.13), en cambio los nacidos con mas de 1500 g., la relación fue de protección (OR 0.08, IC 95% 0.04-0.15) (Cuadro # 3).

En relación con los factores de riesgo perinatales, la infección de vías urinarias tuvo una relación positiva (OR 2.08, IC 95% 1.03-4.15) Y no así la corioamnionitis (OR 0.71, IC 95% 0.10-3.64), la leucorrea (OR 1.4, IC 95% 0.28-6.22), el parto séptico (OR 0.64, IC 95% 0.09-3.20) ni la patología hipertensiva durante el embarazo (OR 1.9, IC 95% 0.45-7.48) (Cuadro # 3).

El turno en que el niño ingreso al servicio de Neonatología tampoco tuvo ninguna asociación con el estado vital que presentaron los recién nacidos al alta.

Analizando la utilización de procedimientos invasivos en relación con la muerte neonatal, no se encontró asociación con la utilización de vía periférica (OR 0.48, IC 95% 0.19-1.26), pero si una muy fuerte con la vía central (OR 8.46, IC 95% 4.43-16.26) Y la ventilación mecánica (OR 17.94, IC 95% 9.17-35.45) (Cuadro # 3).

Cuadro 3. Resumen de los factores de riesgo para mortalidad neonatal

Factor de riesgo	Casos =76	Controles =246	OR	IC95%
Edad Gest. <37 sem	65	159	3.3	156-6.87
Peso <1000 g.	16	1	65.33	8.84-13.47
Peso 1000-1500 g.	33	29	5.74	303-1090
RPM	20	82	0.71	039-1.32
Corioamnionitis	2	9	071	0.10-3.64
IVU	18	32	2.08	103-4.15
Leucorrea	3	7	1.4	028-6.22
Parto séptico	2	10	064	009-3.20
Preeclampsia	14	41	1.13	055-2.31
Eclampsia	4	7	19	0.45-7.48
Vía periférica	64	231	0.48	0.19-1.26
Vía central	38	26	8.46	4.43-16.26
Ventilación Mecámc	53	28	17.94	9.17-35.45

Discusion

Los hallazgos del presente estudio demuestran que la sepsis es una causa de mortalidad neonatal, y que la presencia de esta patología ya sea de tipo precoz o tardía, está determinada por varios factores de riesgo maternos o del neonato,

En el estudio se tomaron en cuenta los factores de riesgo de mayor importancia para la presencia de sepsis neona-

tal según bibliografía, investigaciones consultadas y un estudio piloto realizado en el mismo centro^{30,32}.

De todos los casos de sepsis, el tipo precoz tuvo un porcentaje ligeramente mayor y los dos casos que presentaron ambos tipos de sepsis se debieron a la estancia prolongada de los recién nacidos en el Servicio de Neonatología, presentando por lo tanto, factores de riesgo perinatales como nosocomiales.

La distribución de la sepsis en tipo precoz y tardía fue casi en un 50% para cada uno, lo que demuestra que los factores de riesgo para cualquier de ellos, se encuentran presentes en este Servicio.

Las variables que suelen asociarse como factores de riesgo a muchas patologías neonatales y entre ellas a sepsis son la edad gestacional y el peso al nacimiento. Al igual que en otros estudios^{6,17}, se encontró una relación directa con sepsis, especialmente con la de tipo precoz, observándose que las características de recién nacidos de término y peso adecuado son un factor protector.

En cuanto a los factores de riesgo perinatales para sepsis precoz presentes o no en la madre, se encontró una asociación significativa con la ruptura prematura de membranas, y a pesar de no haber tenido un OR significativo, se vio una relación positiva entre el número de horas y la probabilidad de presentar esta.

Otras asociaciones significativas fueron con la corioamnionitis y la infección de vías urinarias, esto porque las patologías anteriormente mencionadas están muy relacionadas, comúnmente la IVU condiciona una RPM y esta a su vez una corioamnionitis y la prernaturidad".

La leucorrea y el parto séptico no tuvieron significancia estadística, a pesar de que en la literatura son importantes porque condicionan infecciones urinarias, corioamnionitis y colonización del recién nacido; este hecho puede deberse al número pequeño de casos y controles que presentaron estos antecedentes en el estudio.

La hipertensión arterial (toxemia) fue un factor que no tuvo asociación significativa con la sepsis precoz, pero si con la sepsis tardía, y esto porque es un factor de riesgo para la prematuridad lo que condicionaría el uso de procedimientos invasivos en el recién nacido. Por otro lado, la preeclampsia y la ausencia de patología hipertensiva mostraron un efecto protector, lo que se debe a que preeclampsia está siendo bien diagnosticada y por lo tanto bien controlada con un tratamiento y una vigilancia adecuadas.

El turno de enfermería en que los recién nacidos ingresaban al Servicio no tuvo una asociación significativa, solo se vio una incidencia mayor en el turno de la noche lo que puede deberse a que el número de nacimientos fue mayor en el mismo.

Respecto a los procedimientos para el mantenimiento y tratamiento de los recién nacidos, la utilización de una vía periférica es una regla para todo aquel que ingresa al Servicio, y por lo que el ùR mostró significancia para el estudio pero no así para la población. En cambio la utilización de vía central y ventilación mecánica, solo se utilizan cuando son necesarios y se convierten en factores de riesgo para una infección nosocomial por un aumento en el tiempo de permanencia en el Servicio y ser un punto de contaminación²⁷⁻³⁰, lo cual que dó demostrado en el estudio al tener asociaciones significativas con la sepsis tardía.

La infección de vías urinarias fue el factor que más relación con la muerte tuvo al igual que la utilización de procedimientos invasivos como la vía central y la ventilación mecánica²⁷⁻³²

En relación a los resultados obtenidos y acorde a los objetivos propuestos se concluye que:

los factores de riesgo para sepsis neonatal precoz que tuvieron significancia estadística fueron la edad gestacional pretérmino, el bajo peso al nacer, la ruptura prematura de membranas, la infección de vías urinarias y la corioamnionitis.

Los factores de riesgo para sepsis neonatal tardía que tuvieron significancia estadística fueron la hipertensión arterial con su complicación de eclampsia y la utilización de vía central y ventilación mecánica como procedimientos invasivos en el tratamiento de los recién nacidos.

Los factores de riesgo significativos para que el estado vital al alta sea la muerte fueron recién nacidos pretérmino, bajo peso al nacer, infección de vías urinarias y la utilización de vía central y ventilación mecánica.

Referencias

- Bertagnon. Diaz, Segre. Aparecida de Mallos. Dall Colletto. Weight-for-length relationship at birth to predict neonatal diseases. Sao Paulo Med. J. 2003;121(4):149-54.
- E. Mazzi y O. Sandoval. Perinatología. 2da Edición; La Paz - Bolivia. Elite Impresiones 2002.
- Moneada P. Sepsis neonatal, riesgos y profilaxis. Revista Médica de Santiago 1998;1(2):58-61.
- Gerde, J. Diauusi, and Mauagement of bacterial infections in the neonate. Pcdiatr Clin North Am 2004;51(4): 140-59.
- Sinha A. Yokoe D. Platt R. Intrapartum antibiotics and neonatal invasive infections caused by organism other than group B-streptococcus. J Pediatr 2003;142(5):492-7.
- P da Silva C, Dos Santos R, Lopes Colombo A. Cluster of *Candida parapsilosis* Primary Bloodstream infection in a neonatal intensive care unit. J Intect Dis 2001;158:190-6.
- Adair C. Kowalsky L, Quon H. Ma D. Stoffman J, et al. Risk factors for early-onset group B streptococcal disease in neonates: a population-based case-control study. Canadian Medical Association Journal 2003;169(3):198-203.
- Morante C. CDC Updates Guidelines for Prevention of Perinatal Group B Streptococcal disease. Am Fam Physician 2003;67(6):72-80.
- Hugh M. Ehrenberg, Brian M. Antibiotics and the management of preterm premature rupture of the fetal membranes. Clin perinatol 2001 ;28(4):807-18.
- Chen K. Touma L R. Cohen A. Eichenwald E, Lieberman E. No increase in rates of early-onset neonatal sepsis by non-group B *Streptococcus* or ampicillin-resistant organisms. Am J Obstetr and Gynecol 2001 ;185(4):854-8.
- Thorp J. Jones A. Hunt C, Clark R. The effect of multidosc antenatal betamethasone on maternal and infant outcomes. Am J Obstet and Gynecol 2001 ;184(2):196-225.
- Kilbride H. Thibeault D. Neonatal complications of preterm premature rupture of membranes. Clin in perinatol 2001 ;28(4):761-85.
- How H. Sutler D, Khoury J. Donovan E. Siddiqi T, Spinnato J. Does the combined antenatal use of corticosteroids and antibiotics decrease late-onset neonatal sepsis in the very low birth weight infant". Am J of Obstetr and Gynecol 2001 ;185(5):223-30.
- Jawad Hashim I. Common Issues in the care of sick neonates. Am Family Physician: 2002;66(9): 1685-92.
- Quiek M. E. coli sepsis rising in very-low-birthweight infants. Lancet Infect Dis; 2002;2(9):512.
- Miura, Ernani, Martín. Infección neonatal por *Streptococcus* do grupo B no Rio Grande do Sul! Brasil. Rev Ins. Med trop S. Paulo: 2001 ;43(5):243-6.
- Polin R. The "Ins and Outs" of neonatal sepsis. J Pediatr 2003;143(1):3-4
- Goldenberg R. Culhane J. Infection as a cause of preterm birth. Clin in Perinatol 2003;30(4):677-700.
- Tamerou Asrat. Intra-amniotic infection in patients with preterm prelabor rupture of membranes. Clin of Perinatol 2001 ;28(4):735-51.
- Schnitzler E. Pérez A. Nosocomial infection in neonatology: In search of the best score. In search of an oracle. Critical Care Medicine 2002;30(7):1660-1.
- Carey C. Klebanoff M. Hauth R. Hillier S. Thom E. Ernest J et al. Metronidazole to Prevent Preterm Delivery in Pregnant Women with Asymptomatic Bacterial Vaginosis. NEJM 2000;342(8):534-40.
- Rodríguez-Weber M. Lopez Candiani C. Arredondo-García J. Gutiérrez-Castrellon P. Sanchez-Arriaga F. Morbilidad y Mortalidad por sepsis neonatal en un hospital de tercer nivel de atención. Salud Pública de México 2002;45(2):90-5.
- Álvarez. Ponce V. Muñoz Rizo M. Álvarez Sánchez A. Valcén Martínez R. Análisis de la mortalidad infantil en el Hospital Ginecoobstétrico Docente de Guanabacoa. Estudio de 3 años. Rev Cubana Pediat 2002;74(2):122-6.
- Leou Lopez R. Gallegos Machado B. Estevez Rodríguez E. Mortalidad infantil: análisis de un decenio. Rev Cubana Med Gen Integr 1999.14(6):606-10.
- López Sastre. Coto Cotallo. Fernandez Colomer, Fraga Bermúdez. Fernández Lorenzo. Reparaz Vidal, et al. Análisis epidemiológico de la sepsis neonatal de transmisión nosocomial, Grupo de Hospitales Castrillo. España. J Perinat Med 2002;30(2): 149-57.
- Leitch H. Bodner-Adler B. Hrunbauer M. Kaider A. Egarter C, Husslein H. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. Am J Obstetr and Gynecol 2003; 189(1): 139-47.

27. Espino Hernández M, Ramos M, Fiol Ferrer N. Resistencia a antimicrobianos y evaluación del tratamiento combinado en la septicemia neonata. *Rev Panam Salud Publica* 2003;13(4):214-21.
28. Moore M, Schrag S, Schuchat A. Effects of intrapartum antimicrobial prophylaxis for prevention of group-B-streptococcal disease on the incidence and ecology of early-onset neonatal sepsis. *Lancet Infect Dis* 2003;3(4):201-13.
29. Ishani Rodrigo. Changing patterns of neonatal sepsis. *Sri Lanka Journal of Child Health* 2002;31:3-8.
30. Edwards M, Baker C. Sepsis in the Newborn. In: Gershon. Ed, *Krugmans Infectious Diseases of Children*. 11^o ed Mosby 2004.p.545-9
31. Freij A, McCracken M. Acute infections. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG eds. *Neonatology. Pathophysiology and Management of the Newborn*. **Fifth** Edition. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 1999.p.1189-230.
32. Mullett MD, Cook EF, Gallagher R. Nosocomial sepsis in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 1998;18:112-5.