

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACION DE INVESTIGACION Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACION DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA
DEPARTAMENTO DE EVALUACION PROFESIONAL



“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A SEPSIS NOSOCOMIAL EN RECIÉN NACIDOS PRE TÉRMINO DEL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA, HOSPITAL GENERAL DR. NICOLÁS SAN JUAN, UN ESTUDIO DE CASOS”

HOSPITAL GENERAL DE TOLUCA “DR. NICOLAS SAN JUAN”

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

PRESENTA:

M.C. ALDO LUGO TRAMPE

DIRECTOR DE TESIS:

MED. ESP.PED. ELIA SANTIAGO ALCANTARA

ASESOR DE TESIS:

M. en C BEATRIZ IRENE SANCHEZ TRAMPE

REVISORES DE TESIS

E. EN PED. MA. MARICELA MORALES HERRERA

E. EN PED. HECTOR RAUL MILLAN YADAIL

E. EN PED. ALFREDO VALDES LOPEZ

E. EN PED. FAUSTO MANUEL PINAL GONZALEZ

TOLUCA, ESTADO DE MEXICO ,2014

INDICE

1. Marco teórico conceptual	3
2. Planteamiento del problema	18
2.1 ARGUMENTO	18
2.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	29
3. Justificación	20
4. Hipótesis	21
5. Objetivos	21
5.1 Objetivo General	21
5.2 Objetivos Específicos	21
6. Método	22
7. Ética	22
8. Resultados	23
9. Discusión	30
10. Conclusiones	33
11. Recomendaciones	34
12. Bibliografía	36

1. MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL

Definiciones y etiopatogenia

Las definiciones de sepsis y los procesos relacionados con ésta se introdujeron inicialmente en los adultos. En 1992 se reúne el consenso de la American College of Critical Care Medicine y Society of Critical Care Medicine (por sus siglas en inglés: ACCM-SCCM) y se mencionan por primera vez términos como: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis severa, shock séptico y síndrome de disfunción multiorgánica. En 2001, durante la segunda Conferencia Internacional se propone que la definición de sepsis se haga con base en marcadores biológicos, pero no se obtiene el impacto esperado. En 2004 se reúne el Foro Internacional de Sepsis, el cual crea un consenso para definir parámetros de sepsis en pacientes pediátricos y neonatales. ¹

Sepsis neonatal: Síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas de infección sistémica, que se confirma al aislarse en hemocultivos o cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR), bacterias, hongos o virus y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: El SRIS que presentan los pacientes adultos y pediátricos no es aplicable a los neonatos ya que estos responden de forma diferente al proceso infeccioso. El feto y el recién nacido menor de 72 horas expresan un síndrome de respuesta inflamatoria fetal.

Sepsis severa: Se asocia a la hipotensión o disfunción de un órgano.

Shock séptico: Se trata de una sepsis severa sin respuesta a la utilización de líquidos de reanimación, por lo que se indica soporte inotrópico.

Síndrome de falla multiorgánica: Falla de dos o más sistemas orgánicos que no pueden mantener en forma espontánea su actividad. ¹

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. 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. Las manifestaciones clínicas se inician después de las 72 horas de vida ²

A pesar de las mejoras significativas en el cuidado y manejo de los recién nacidos con enfermedad aguda, la sepsis es una de las 10 principales causas de muerte neonatal. Los recién nacidos pueden presentar ya sea poco después del nacimiento o más adelante con sutiles signos que sugieran infección. El diagnóstico temprano y la intervención rápida son esenciales para prevenir la morbilidad grave y mortalidad en recién nacidos y niños con sepsis. A diferencia de los niños mayores, un niño pequeño es a menudo incapaz de demostrar la evidencia clínica de la enfermedad, e incluso una "buena apariencia" puede tener una enfermedad bacteriana o viral. La inmadurez del sistema inmunológico del recién nacido puede aumentar la susceptibilidad de estos pacientes a las infecciones. ³

La sepsis neonatal es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad infantil. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en todo el mundo fallecen alrededor de cinco millones de neonatos por año; 98% ocurre en países en vías de desarrollo y la infección causa de 30 a 40% de las muertes. En países

industrializados como Estados Unidos de América, la incidencia de sepsis neonatal se reporta entre uno y cinco casos por cada mil recién nacidos vivos, mientras que en México, la tasa es de cuatro a 15.4 casos por cada 1,000 recién nacidos vivos.⁴

La sepsis neonatal se clasifica según el tiempo de inicio de la infección, en temprana y tardía. Cuando las manifestaciones clínicas de la infección ocurren entre los tres primeros días de vida se conoce como sepsis neonatal temprana y después de este tiempo como sepsis neonatal tardía. La sepsis temprana se asocia sobre todo a complicaciones obstétricas y los microorganismos causales de esta presentación son adquiridos durante el paso por el canal de parto. En la sepsis tardía, los procedimientos invasivos de tratamiento y de diagnóstico juegan un papel importante en la adquisición de esta infección y los microorganismos relacionados a su etiología son los que se encuentran en el medio hospitalario.³

Las tasas de incidencia de sepsis neonatal son muy variables y depende de la definición, región, institución, tiempo, etc. Se han reportado tasas de sepsis neonatal que varían de 7.1 a 38 por 1000 nacidos vivos en Asia, de 6.5 a 23 por 1000 nacidos vivos en África y de 3.5 a 8.9 en Sudamérica y el Caribe. Esto contrasta con lo reportado en Estados Unidos con un rango de 1.5 a 3.5 por 1000 nacidos vivos para sepsis temprana y de 6 por 1000 nacidos vivos para sepsis tardía. En México y otros países en vías de desarrollo, se informan tasas de 15 a 30 por cada 1000 RN con una letalidad entre 25 a 30%.⁵

A pesar de los beneficios terapéuticos y de la conveniencia de muchos de los dispositivos sintéticos empleado en pediatría, las complicaciones infecciosas son importantes. La etiopatogenia de las infecciones relacionadas con dispositivos no esta del todo definidas, pero muchos factores se encuentra en juego, como la

susceptibilidad del huésped, la composición del dispositivo, la capacidad del microorganismo de adherirse al mismo o a la placa de biofilm que rápidamente se forma sobre él y factores ambientales que incluyen la técnica de inserción y el mantenimiento del dispositivo. ⁶

Los dispositivos intravasculares se incluyen desde agujas cortas de acero inoxidable hasta los catéteres sintéticos de plástico multilúmen implantables, que se puede utilizar años. Las complicaciones abarca las infecciones localizadas y las sistémicas. Las infecciones del punto de salida subcutáneo denotan una infección localizada en sitio de inserción del catéter, acompañándose con descarga purulenta. La infección del tracto tuneliza indica infección en los tejidos subcutáneos en contacto con el catéter, que puede incluir secreción serosa o serosanguinolenta de un seno que drena a lo largo del trayecto del catéter. ⁶

La etiopatogenia suele comprender más bien una contaminación por bacterias cutáneas que una bacteriemia primaria o secundaria desde otro foco que luego coloniza el dispositivo intravascular. Los microorganismos pueden llegar a la porción intraluminal del catéter debido a un manejo inadecuado de la conexión del mismo o por infusiones contaminadas. ⁶

Las infecciones de las vías urinarias constituyen la causa más frecuente de las infecciones nosocomiales en un 30 a 40%, afectando a 2 de cada 100 pacientes que se ingresa, ocasionando un aumento de uno a cuatro días de estancia hospitalaria y un incremento en los gastos sanitario. La duración de la sonda vesical se encuentra con un factor de riesgo para presentar infección de vías urinarias. ⁷

Factores de riesgo

Es cualquier característica o circunstancia detectable de una persona o grupo de

personas que se sabe asociada con un aumento en la probabilidad de padecer, desarrollar o estar especialmente expuesto a un proceso mórbido. Estos factores de riesgo (biológicos, ambientales, de comportamiento, socio-culturales y económicos) pueden sumándose unos a otros, aumentar el efecto aislado de cada uno de ellos produciendo un fenómeno de interacción.⁸

Los factores de riesgo para sepsis nosocomiales recién nacidos se clasifican en neonatales y ambientales. Dentro de los neonatales se encuentran el sexo masculino, deficiencia en la inmunidad celular y humoral, peso al nacer menor de 1000 g y menos de 30 semanas de edad gestación, entre otros. Dentro de los ambientales se encuentran el inadecuado lavado de manos, la contaminación del equipo de apoyo ventilatorio, la intubación endotraqueal, la ventilación asistida prolongada, el uso de nutrición parenteral y el uso de catéteres centrales venosos o arteriales.⁸ Cabe mencionar que entre otros factores de riesgo se encuentra la prematurez, el peso bajo, malnutrición, enfermedades pulmonares crónicas, duración de la estancia intrahospitalaria, tratamiento con antibióticos y la colonización respiratoria por gramnegativos. Numerosos estudios han sugerido que el aumento del pH gástrico, secundario a la profilaxis de las úlceras de estrés con antihistamínicos H₂ o antiácidos, facilita el crecimiento bacteriano gástrico con la consiguiente posibilidad de aspiración a vías aéreas y la presentación de una neumonía.⁹

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.¹

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. ¹⁰

La presencia física del catéter vesical disminuye las defensas del huésped al impedir el vaciado completo de la vejiga. Esto proporciona a los microorganismos un medio adecuado para su crecimiento, distiende la uretra y bloquea a las glándulas periuretrales. Se considera que tracto urinario está infectado cuando las muestras de orina obtenidas directamente del catéter albergan 100 unidades formadoras de colonia/ml o más. Los organismos predominantes son los bacilos gramnegativos y el *Enterococcus*. ⁶

La resistencia y su propagación entre las bacterias es generalmente el resultado de la presión selectiva ejercida por antibióticos.^{2,3} Las bacterias resistentes se transmiten de un paciente a otro y los factores de resistencia se trasladan de una bacteria a otra y ambas cosas ocurren con más frecuencia en los establecimientos de atención de salud. El uso continuo de antimicrobianos aumenta la presión de selección, que favorece el surgimiento, la multiplicación y la propagación de cepas resistentes. Son factores contribuyentes a ello el uso inapropiado e incontrolado de antimicrobianos, incluso la receta excesiva, la administración de dosis subóptimas, la poca duración del tratamiento y el diagnóstico equivocado conducente a la selección inapropiada de medicamentos. En los establecimientos de atención de salud, la propagación de microorganismos

resistentes se facilita cuando no se observan prácticas óptimas de lavado de las manos, precauciones mediante colocación de barreras y limpieza del equipo. Al surgimiento de resistencia también contribuye la administración de dosis insuficientes por la escasez de antibióticos, donde la falta de laboratorios de microbiología lleva a la receta empírica y donde la falta de otros agentes agrava el riesgo de fracaso terapéutico.⁹

Se ha encontrado que la acidez gástrica es un importante mecanismo de defensa no inmunitaria contra las infecciones, porque el uso no racional de ranitidina (que es un antagonista H₂, uno de los receptores de la histamina, que inhibe la producción de ácido gástrico/ácido estomacal) y otros Antagonista H₂ de acción selectiva y antiulcerosos como el Omeprazol se asocian con un mayor riesgo de infecciones, enterocolitis necrotizante y desenlace fatal en neonatos con muy bajo peso al nacer. El uso limitado y con precauciones de estos fármacos en la edad neonatal es ampliamente recomendado.¹¹

La intubación y ventilación mecánica es una medida de soporte requerida en situaciones críticas, ya sea con patología pulmonar o sin ella. La neumonía en un niño sometido a ventilación mecánica supone la primera causa de infección nosocomial. Las características de una neumonía asociada al ventilador requiere un ingreso hospitalario de más de 72 horas y una ventilación mecánica de más de 48 horas. En función del tiempo de intubación los gérmenes pueden variar, si es menor de cuatro días: *Streptococcus Pneumoniae*, *Haemophilus Influenzae*, *Moraxela Catarrhalis*. A partir de 5 días: *Psuedomonas Aureginosa*, *Acinetobacter*, *Enterobacter* y *Staphylococcus Aureus*.⁹

La piel de los recién nacidos es frágil, en especial la de los prematuros; en las unidad de cuidados intensivos neonatales debido a los procedimientos invasivos y

las tomas de sangre continuas se produce una puerta de entrada para gérmenes intrahospitalarios y riesgo de sepsis neonatal. Un estudio clínico realizado con neonatos de 501 a 1000 g confirmó que la utilización de ungüentos emolientes se relacionó con infecciones nosocomiales. Campbell y colaboradores encontraron que la utilización de petrolato tópico aumentaba el riesgo de candidiasis sistémica. No se recomienda la utilización profiláctica de emolientes. ⁴

Son varios los factores de riesgo que hacen al neonato especialmente susceptible a la infección, siendo la inmadurez inmunológica el más importante. Las fuentes de infección son múltiples. El medio ambiente fetal, teóricamente estéril, se ve alterado por microorganismos procedentes de la enfermera, de la madre y del personal sanitario. ¹²

Los microorganismos colonizadores habituales se convierten en potencialmente invasores, por lo que hay ciertos aspectos del control de la infección que deben tenerse en cuenta. La colonización del RN a término suele producirse entre el segundo y tercer días de vida; las fosas nasales y el ombligo se colonizan, generalmente, por *S. Epidermidis* y *Streptococcus α-Hemolíticos*, y el tracto gastrointestinal por *E. coli*, lactobacilos y anaerobios. Por el contrario, los RN ingresados en una UCI neonatal presentan un patrón de colonización totalmente diferente: se retrasa hasta el octavo día y *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Citrobacter* reemplazan a *E. coli* a nivel de la flora intestinal y se encuentra también frecuentemente en fosas nasales, faringe y cordón umbilical. La antibioticoterapia, que se administra a un elevado porcentaje de estos pacientes, produce una supresión de las bacterias anaerobias e incrementa la probabilidad de colonización con aerobios gramnegativos, especialmente los resistentes a los antibióticos de uso más común en la unidad. La intubación orotraqueal facilita la

colonización de la tráquea y los bronquios con microorganismos presentes en la orofaringe, y la alimentación enteral por sonda produce una colonización de la parte proximal del intestino delgado con bacilos coliformes. ¹²El peso del RN es un importante determinante del riesgo de infección, con tasas significativamente mayores en niños con peso inferior a 1.500 g. La cateterización de las venas umbilicales puede facilitar la introducción de bacterias a través de la cicatriz umbilical y su diseminación a la circulación o la formación de trombos sépticos. El cateterismo vascular, tanto central como periférico, es frecuente, asociándose a bacteriemia en más de un 8% de casos. La fungemia nosocomial se asocia a la nutrición parenteral y al uso de catéteres de monitorización de presión arterial. El mecanismo de transmisión más común son las manos del personal, siendo numerosos los brotes epidémicos en salas de RN normales. ¹²

Las tasas de infección nosocomial dependen del tipo de población atendida: en las salas de RN normales las cifras oscilan entre el 0,6 y el 1,7%; en las UCI neonatales pueden llegar hasta un 30,4% y son uno de los servicios del hospital con niveles de infección más elevados. Según la localización anatómica, las infecciones de la piel y las partes blandas son las más frecuentes, seguidas de las neumonías y bacteriemias; las infecciones de la herida quirúrgica y las urinarias representan solo una pequeña proporción. En la enterocolitis necrotizante se han descrito agrupaciones de casos asociados a microorganismos intestinales, lo que sugiere un papel de la infección en su patogénesis. ¹²

Manifestaciones Clínicas

Las manifestación de la sepsis en neonatos puede ser muy variadas y con frecuencia inespecíficas, siendo compatibles con múltiples entidades morbosas frecuentes en el periodo neonatal. La sepsis temprana suele presentarse de

forma sobreaguda con falla orgánica múltiple, distres respiratoria grave y meningitis, mientras que la sepsis nosocomial suele evolucionar en forma mas solapada. Siendo a menudo difícil de identificar por producirse sobre enfermedades subyacentes graves, que requieren terapia intensiva. Son signos clínicos orientadores la presencia de taquicardia inexplicable, el aumento de los requerimientos ventilatorios o las necesidades de reintroducir la ventilación mecánica sin causa respiratoria aparente. Un dato que se observa frecuentemente en las candidiasis invasivas, es la presencia de intolerancia a los carbohidratos (hiperglucemia/glucosuria). Se han reportado múltiples signos y síntomas que se acompañan en la sepsis neonatal, como pueden ser, mala regulación de la temperatura, dificultad para la alimentación, apatía, taquicardia inexplicable, rechazo de tomas, vomito/diarrea, distensión abdominal, hepatomegalia, ictericia, quejido, aleteo, retracciones, respiración irregular, taquipnea, cianosis, periodos de apneas, hipotonía/hipertonía, convulsiones, fontanelas tensa, de igual forma existen signos tardíos que pueden ser palidez/cianosis/moteado, hipotermia, pulso débil, llenado capilar lento, hipotensión, ictericia a bilirrubina mixta, hepatoesplenomegalia, palidez, purpura y hemorragias.¹³

Diagnóstico y tratamiento

Los síntomas clínicos de las sepsis nosocomiales en la etapa neonatal suelen ser inespecíficos, y pueden ser fácilmente confundidos con causas no infecciosas, como la apnea del prematuro, la anemia, exacerbaciones agudas de la displasia broncopulmonar, etc. De todas formas, se han detectado que existen tres síntomas clínicos que se asocian precozmente con la sepsis. La intolerancia digestiva con distensión abdominal, la hipotensión arterial y el tiempo retardado

de llenado capilar. Es muy importante su diagnóstico y tratamiento precoz, pues el curso de la sepsis neonatal puede ser fulminante. ¹⁴

Para ayudar al diagnóstico y tratamiento precoz de la sepsis se han investigado diferentes parámetros hematológicos como marcadores útiles: Proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT) e interleucina 6 (IL6). La cinética de sus elevaciones en el plasma tras la elevación plasmática de las endotoxinas bacterianas difiere grandemente entre ellas. Así la interleucina-6 se eleva muy pronto, en la primera hora, y tiene su pico máximo a las 4-6 horas. La PCT se comienza a elevar a las 6 – 8 horas, con un pico máximo a las 12 horas, y una vida media de 20-24 horas. La PCR se comienza a elevar a las 12-24 horas, y alcanza su nivel máximo a las 48 horas. Hoy se piensa que ante síntomas de sospecha de sepsis y una PCT elevada, se debe de iniciar un tratamiento antibiótico adecuado a la sensibilidad de los gérmenes más frecuentes de cada Unidad, y cambiarlos posteriormente en función del antibiograma. ¹⁴

La sepsis es una de las principales causas de muerte en la unidad de cuidados intensivos en los países occidentales. Existen fuertes evidencias de que una reanimación inmediata mejora la perfusión tisular, así como el tratamiento antimicrobiano precoz podría reducir significativamente la mortalidad en estos pacientes. Por lo tanto, la identificación de biomarcadores específicos puede acelerar el diagnóstico y por lo tanto instaurar un tratamiento precoz de la sepsis. Durante la última década, una variedad de moléculas diferentes se han propuesto como biomarcadores clínicos en la sepsis, la mayoría de los cuales están todavía en fase experimental. Sin embargo, algunos han encontrado su lugar en la práctica clínica y se han desarrollado como una herramienta valiosa para el diagnóstico, seguimiento, tratamiento y pronóstico de resultados. ¹⁵

El paciente neonato, y especialmente el prematuro, constituye un problema particular, ya que por sus características inmunológicas, así como las necesidades incrementadas de procedimientos de soporte y terapias invasivas, modifican notablemente la epidemiología de las infecciones nosocomiales, incluyendo susceptibilidad a agentes tradicionalmente inocuos. La morbimortalidad asociada a este tipo de infecciones se sabe que es alta, sin embargo las cifras oscilan notablemente, y van desde 5.8, hasta 24 por 100 egresos, en países como Estados Unidos y Canadá; en México se reportan cifras que van desde 1 por 100 egresos, hasta 36 por 100 egresos. Entre las posibles explicaciones para esta variación pueden incluirse: la falta de una definición estandarizada de una infección nosocomial neonatal; estudios en poblaciones con diferentes factores de riesgo (peso, edad gestacional, diagnósticos de ingreso, estudios realizados en unidades de cuidados intensivos o cuidados intermedios, etc.); diferentes prácticas en el manejo de los recién nacidos y que pueden predisponer a infección; y las diferentes experiencias y capacidades tecnológicas para la documentación de etiologías diferentes de la bacteriana (fúngicas y virales). Según el análisis realizado por el Comité para la Vigilancia y Control de las infecciones nosocomiales del Instituto Nacional de Pediatría, de 1988 a 1993, la tasa de infecciones nosocomiales fue de 9.76 por 100 egresos. Por servicios, el de oncología ocupó el primer sitio, seguido por el servicio de neonatología, que tuvo una tasa de 1.28 por cada 100 egresos, lo que representó el 13% del total de casos registrados. Las infecciones nosocomiales representan un importante problema de salud pública, que lleva a incrementar los costos económicos, humanos y sociales al incidir en un aumento de la morbimortalidad hospitalaria.¹⁵

Los Inmunoestimuladores en el tratamiento

Debido al reconocimiento de que la sepsis se caracteriza por una combinación de respuesta hiperinmune e inmunoparálisis relativa, existen nuevas investigaciones que han aplicado estrategias con inmunoestimuladores. Una terapia controversial y ampliamente estudiada es el tratamiento con el uso de preparados combinados de suero de inmunoglobulinas policlonales, inmunoglobulina intravenosa. Aunque el mecanismo exacto no está en cuestión, se cree que las bacterias son encapsuladas por las inmunoglobulinas, lo que mejora la fagocitosis y la neutralización provocando la inactivación. Además, se plantea la hipótesis de que el tratamiento altera la liberación de citoquinas y antagonistas de citoquinas de las endotoxina interactúa con la cascada del complemento lo que causa una respuesta inmune y mejorada el estado infeccioso de la sepsis.¹⁷

En la población pediátrica se ha demostrado mayores beneficios con el manejo de inmunoglobulina humana intravenosa debido a la inmadurez de las células B en pacientes menores de 5 años de edad. En 2005, un estudio prospectivo de casos y controles ensayo de 100 pacientes pediátricos mostraron una mejoría significativa en la duración de la estancia, el desarrollo de las complicaciones y la mortalidad en pacientes pediátricos de 1 a 24 meses de edad con sepsis tratados con inmunoglobulina intravenosa.¹⁴ La Inmunoglobulina intravenosa en la población neonatal esta en controversia puesto que no se ha encontrado ninguna reducción en la mortalidad en recién nacidos con sepsis, tratados con inmunoglobulina intravenosa. Un estudio publicado por Brocklehurst en 2011, se evaluaron a 3.493 recién nacidos con sepsis y no encontró ninguna diferencia en los resultados primarios de mortalidad o discapacidad grave hasta dos años de edad.¹⁷

Otras estrategias incluyen la estimulación de citoquinas inmunoestimulantes con el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), e IFN-gamma (interferón gamma). El mecanismo hipotético de estas terapias en pacientes no neutropénicos es la estimulación de la actividad bactericida mediante leucocitosis mayor y una mayor actividad de los granulocitos. Es importante recordar que el G-CSF y GM-CSF se diferencian en que el GM-CSF tiene estimulador adicional hacia los monocitos y macrófagos afectados, la inducción de la expresión de citoquinas monocítica y la presentación de antígenos a través de una mayor expresión del mHLA-DR (antígenos leucocitarios humano) teóricamente resultante en la inmunidad adaptativa mejorada. Dado el mecanismo inmunológico-estimuladora de esta terapia, sería importante saber si los pacientes que están siendo estudiados se encuentran en la fase de hiper o hipoinmunes de sepsis ya que esto puede afectar a la eficacia del fármaco. Además, los nuevos datos se ha demostrado que es posible hacer un seguimiento de la eficacia de las terapias inmunoestimulantes por medición de mHLA-DR expresión en monocitos, que se encuentra disminuida en los pacientes con sepsis asociada con disfunción inmunocelular.^{18,19,20}

La evidencia actual de ensayos clínicos controlados no apoya el uso rutinario de inmunoglobulina intravenosa y factor estimulante de colonias de granulocitos. El uso de pentoxifilina como adyuvante en el manejo de sepsis reduce la mortalidad en neonatos pretérmino, sin embargo debido a debilidades metodológicas de los estudios al respecto, no es adecuado utilizarlo de manera rutinaria hasta la obtención de una mejor evidencia.¹⁸

El lavado de manos como factor de riesgo

Las manos del personal de la salud sin asepsia y antisepsia adecuada transmiten microorganismos que causan las infecciones intrahospitalaria. La flora de la piel consiste en microorganismos residentes y transitorios. Los microorganismos transitorios representan contaminantes, y estos pueden ser patógenos adquiridos de los pacientes colonizados o infectados. La flora transitoria puede sobrevivir sólo por un período limitado de tiempo en las manos. Los microorganismos residentes pueden sobrevivir y multiplicarse sobre la piel fácilmente. ²⁰

El lavado de manos con jabón puede eliminar la flora transitoria, porque los organismos son superficiales. La flora residente y las bacterias resistentes a los antimicrobianos por lo general no se eliminan por jabón normal pero existen los productos que contienen agentes antimicrobianos, como clorhexidina al 2 ó 4%, triclosán, cloroxilenol, hexaclorofeno, los iodóforos (yodo povidona), derivados de amonio cuaternario (cetrimida y cloruro de benzalconio). El lavado de manos eficaz en la sala de cuidados intensivos debe lograr la eliminación mecánica de la microorganismo transitoria y eliminación química de la flora residente. ²²

Los recién nacidos son especialmente vulnerables a las infecciones nosocomiales. Por lo que se deben implementar medidas universales preventivas como el lavado de manos así como evitar en lo posible procedimientos invasivos, entre ellos el menor uso de accesos intravasculares, ventilación mecánica invasiva y el uso racional de antibióticos de amplio espectro. ²³

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

2.1 ARGUMENTO

El Estado de México es uno de las entidades con mayor número de nacidos vivos reportándose de acuerdo al INEGI del año 2011 con 325,268 nacidos vivos, siendo el municipio de Toluca el municipio con mayor índice de nacimientos con 19,028 nacidos vivos.²⁴ Con respecto al índice de natalidad de prematuros no hay una fuente fidedigna, se reporta como primera causa de mortalidad infantil la prematurez, haciendo hincapié en sus principales complicaciones como son hipoxia intrauterina, asfixia perinatal y trastornos respiratorios; que representan 1,268 defunciones en el año 2010.²⁵

De acuerdo a la experiencia en el servicio de neonatología de este hospital se ha visto que la mayoría de los recién nacidos ingresados están en constante riesgo para adquirir infecciones de origen nosocomial, esto debido principalmente a la inmadurez de sus órganos, el tiempo prolongado de estancia intrahospitalaria, agregándose muchas veces la necesidad de colocación de catéteres centrales y periféricos, así como la ventilación mecánica asistida entre otros. Las infecciones nosocomiales representan un aumento de la morbilidad y mortalidad hospitalaria, que se refleja consecuente en el aumento de los costos monetarios, que están determinados fundamentalmente por la prolongación de la estancia hospitalaria y del uso de antimicrobianos de amplio espectro. Se considera que en los países desarrollados la incidencia de infecciones nosocomiales oscila en alrededor del 10% de los pacientes ingresados a unidades hospitalarias; este porcentaje se incrementa hasta un 25% en países en vías de desarrollo, como México.²⁴

Es muy importante la identificación de la flora que se encuentra presente en un servicio de terapia intensiva y determinar cuáles son los antibióticos a los que

esta misma flora es sensible, y así iniciar de forma oportuna un manejo antimicrobiano más adecuado.

Por lo anteriormente expuesto surge el interés científico de plantearnos y determinar:

2.2 PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados con sepsis nosocomial en prematuros en el servicio de neonatología del Hospital General “Dr. Nicolás San Juan”, de Toluca, Estado de México?

3. JUSTIFICACIÓN:

ACADEMICA: Hoy en día el médico pediatra se enfrenta de manera constante al paciente neonato prematuro por lo que es prudente conocer un tema con alta prevalencia en nuestro medio como lo es la sepsis nosocomial, a fin de poder diagnosticar en forma oportuna los pacientes con factores de riesgo para desarrollarla y prevenirlos o tratarlos adecuadamente.

EPIDEMIOLOGICA: El incremento de la sobrevida del paciente prematuro debido a la terapéutica moderna, como la utilización de factor surfactante conlleva otros riesgos, como lo es la estancia prolongada en unidades de terapia intensiva neonatal, y la necesidad de procedimientos invasivos, condicionando el riesgo de presentar sepsis nosocomial, la cual es una de las principales causas de morbimortalidad en nuestra unidad hospitalaria.

ECONÓMICA: Los paciente con diagnóstico de sepsis nosocomial tienen una estancia más prolongada respecto a la de otros pacientes prematuros, aunado al uso de antimicrobianos de amplio espectro y medicamentos coadyuvantes, aumenta el costo total del tratamiento de dichos pacientes, esto sin mencionar la ausencia laboral de los padres.

Es necesario documentar e identificar los factores de riesgo asociados a este padecimiento y los agentes etiológicos predominantes del servicio de neonatología del Hospital General de Toluca “Dr. Nicolás San Juan” para generar información confiable que permita el diseño y la planeación de estrategias de prevención y manejo oportuno de los casos.

4. HIPOTESIS

Estudio descriptivo que no requirió hipótesis

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General:

Se Identificaron los factores de riesgo y agentes etiológicos en sepsis nosocomial en pacientes prematuros del servicio de neonatología del Hospital General de Toluca “Dr. Nicolás San Juan”.

5.2 Objetivos Específico

5.2.1 Se Identificó la prevalencia de sepsis nosocomial de enero de 2010 a diciembre de 2012 del servicio de neonatología del Hospital General de Toluca “Dr. Nicolás San Juan”.

5.2.2 Se Identificó los factores de riesgo como: uso de catéteres centrales y periféricos, uso de antimicrobianos de alto espectro, uso de protectores de la mucosa gástrica, uso de nutrición parenteral total, uso de ventilación mecánica y de los agentes etiológicos más frecuentes en pacientes prematuros del servicio de neonatología del Hospital General de Toluca “Dr. Nicolás San Juan”.

5.2.3 Se Identificaron los agentes etológicos de sepsis nosocomial en pacientes prematuros del servicio de neonatología del Hospital General de Toluca “Dr. Nicolás San Juan”.

6. MÉTODO:

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo y observacional.

7. ÉTICA

La información contenida en los expedientes correspondiente a nombre de los pacientes fueron conservada en el anonimato, en el entendido de que no se publicó nombres del recién nacido y /o su madre. Por lo que no se requirió de consentimiento informado de los padres o tutores del menor; así mismo el presente proyecto fue enviado para su aprobación al comité de ética e investigación del Hospital General “Dr. Nicolás San Juan”. De Toluca, Estado de México.

8. RESULTADOS

Características de la muestra:

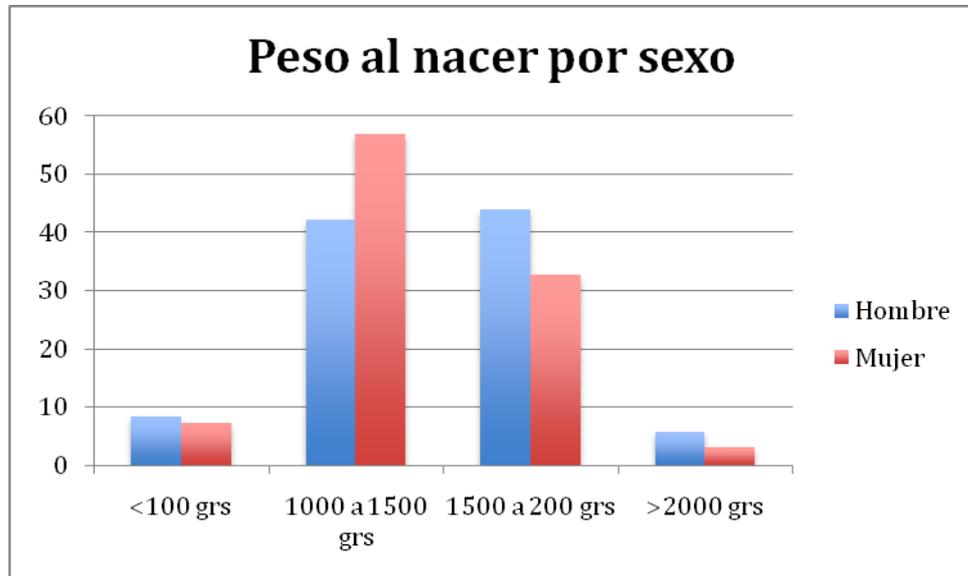
Se incluyeron un total de 216 participantes, de los cuales 57% fueron hombres y 43% mujeres. El peso al nacimiento que predominó fue de 1000-1500 gr. (50% de la muestra). La vía de nacimiento que mayor prevalece en esta unidad de atención hospitalaria es por vía cesárea, siguiéndole parto eutócico

Cuadro 1.- Características principales

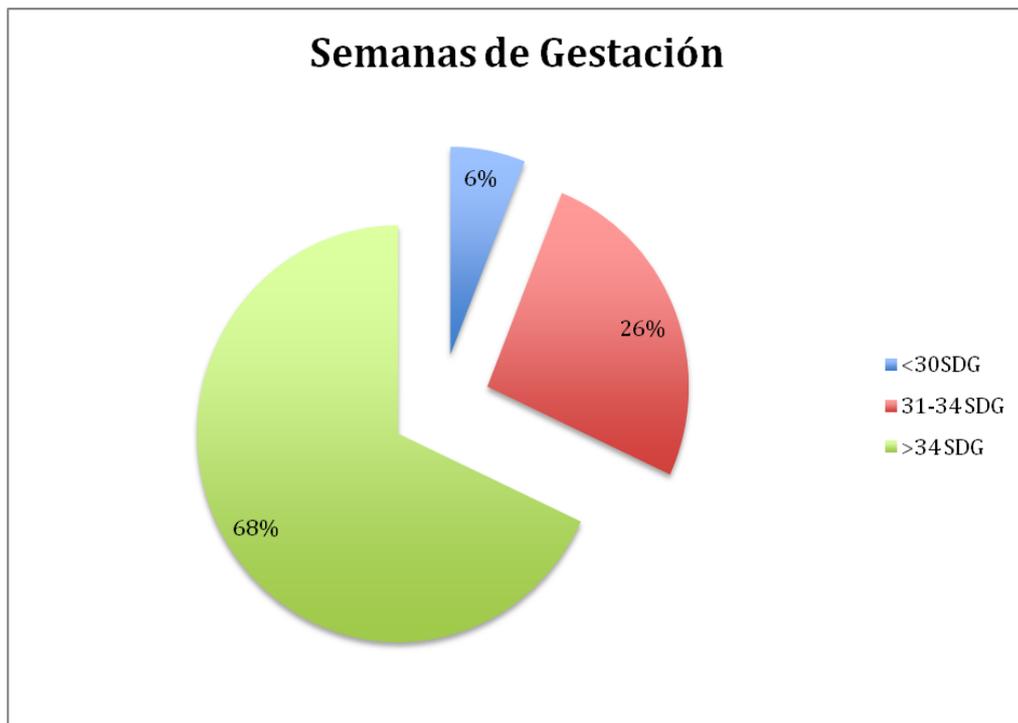
Característica	Frecuencia	Porcentaje
Sexo		
Hombres	121	56.02
Mujeres	95	43.98
Peso		
<1000 grs	17	7.87
1000 a 1500 grs	105	48.61
1501 a 2000 grs	84	38.89
>2000 grs	10	4.63
SDG		
< 30 SDG	13	6.02
31 a 33.6 SDG	56	25.93
34 a 36.6 SDG	147	68.06
Tipo de nacimiento		
Eutócico	98	45.37
Cesárea	114	52.78
Distócico	4	1.85

Entre las diferencias del peso al nacer por el sexo se destaca que el 50% de las mujeres peso entre 1000 a 1500 gr. y solo el 30 % peso entre 1500 a 2000 gr, en

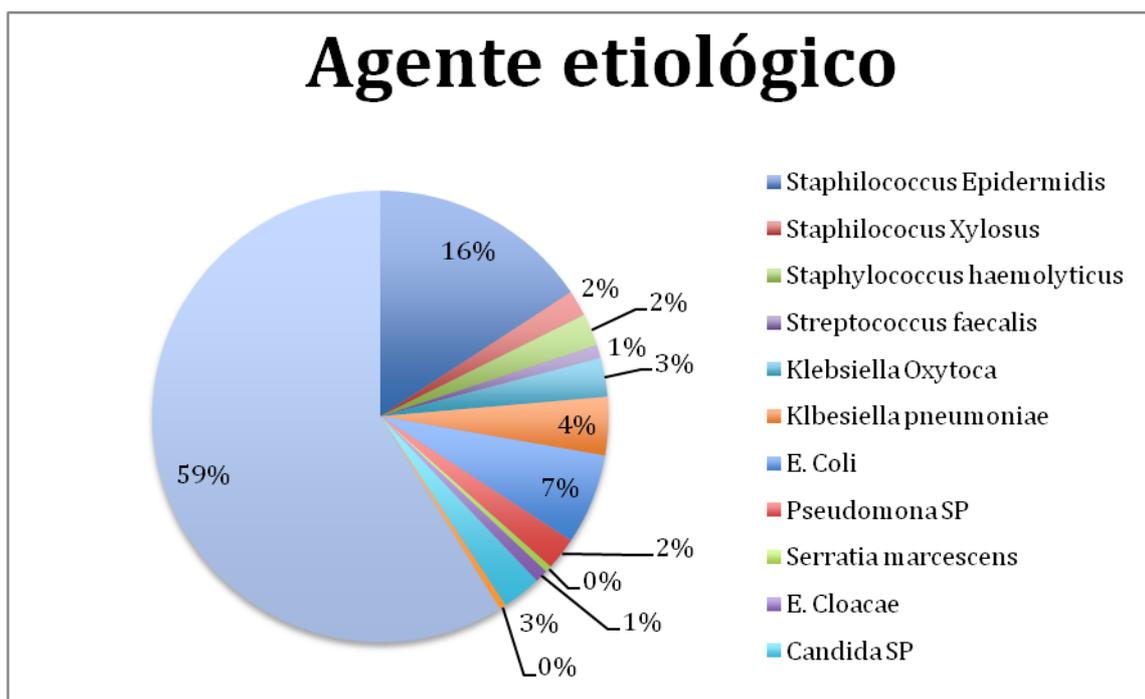
cambio los hombres el 40% se presentaron peso entre 1000 a 1500 gr y el 40% entre 1500 a 2000 gr respectivamente como se detalla en la grafica siguiente:



De acuerdo a la edad gestacional se encontró que había mayor predominio en neonatos mayores de 34 a 36.6 semanas de gestación en un 68%.



El tipo de germen causal de acuerdo al peso se reportó sin germen aislado, y como segundo lugar se reportó mayor predominio al Staphilococcus Epidermidis. De igual forma el agente etiológico de acuerdo a la edad gestacional se reportó sin desarrollo de agente causal y como segunda causa al Staphilococcus Epidermidis. De Acuerdo al agente etiológico se encontró en un 59% Sin germen aislado, siguiéndole en un 16% el Staphilococcus Epidermidis y en tercer lugar E. Coli en un 7%.



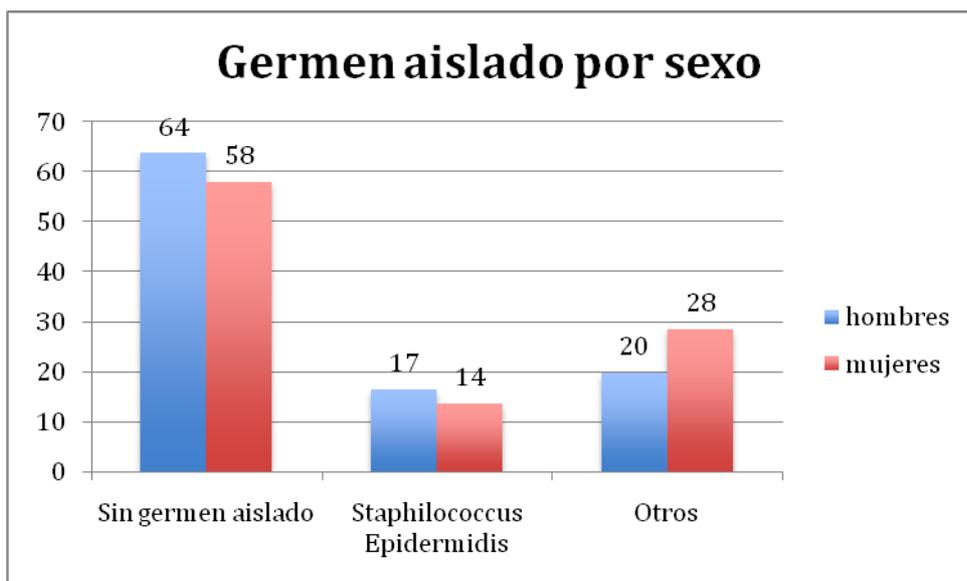
De acuerdo al cuadro 2, se encontró que en un 80% de los paciente se utilizó protectores de la mucosa gástrica, y en un 48% se utilizó nutrición parenteral

total. Del total de pacientes solo un 23% requirió asistencia con ventilación mecánica, así como la utilización de sonda orogástrica.

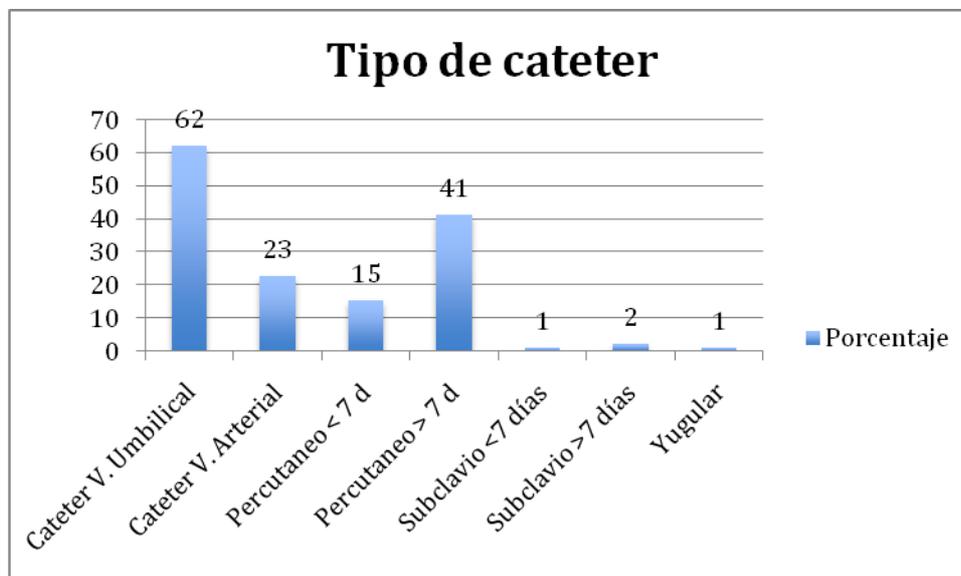
Cuadro 2.- Otros factores de riesgo

Otros Factor de riesgo	Frecuencia	Porcentaje
Uso de protectores de la mucosa gástrica	173	80.09
Nutrición Parenteral	103	47.69
Ventilación mecánica	49	22.69
Sonda Orogástrica	102	47.22
Sonda Vesical	9	4.17

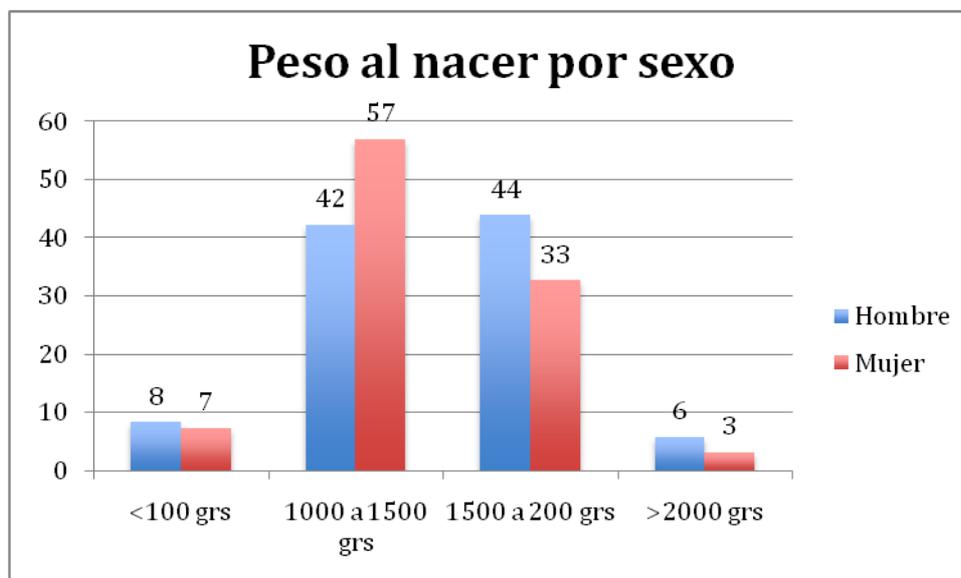
Las mujeres no presentaron en un 58% germen aislado, y los hombre en un 65%, solo en un 17 % de los hombres y un 14% de mujeres se aisló Staphilococcus Epidermidis. El resto de los gérmenes aislados se encontraron solo en el 28% y 30% de las mujeres y hombres respectivamente.



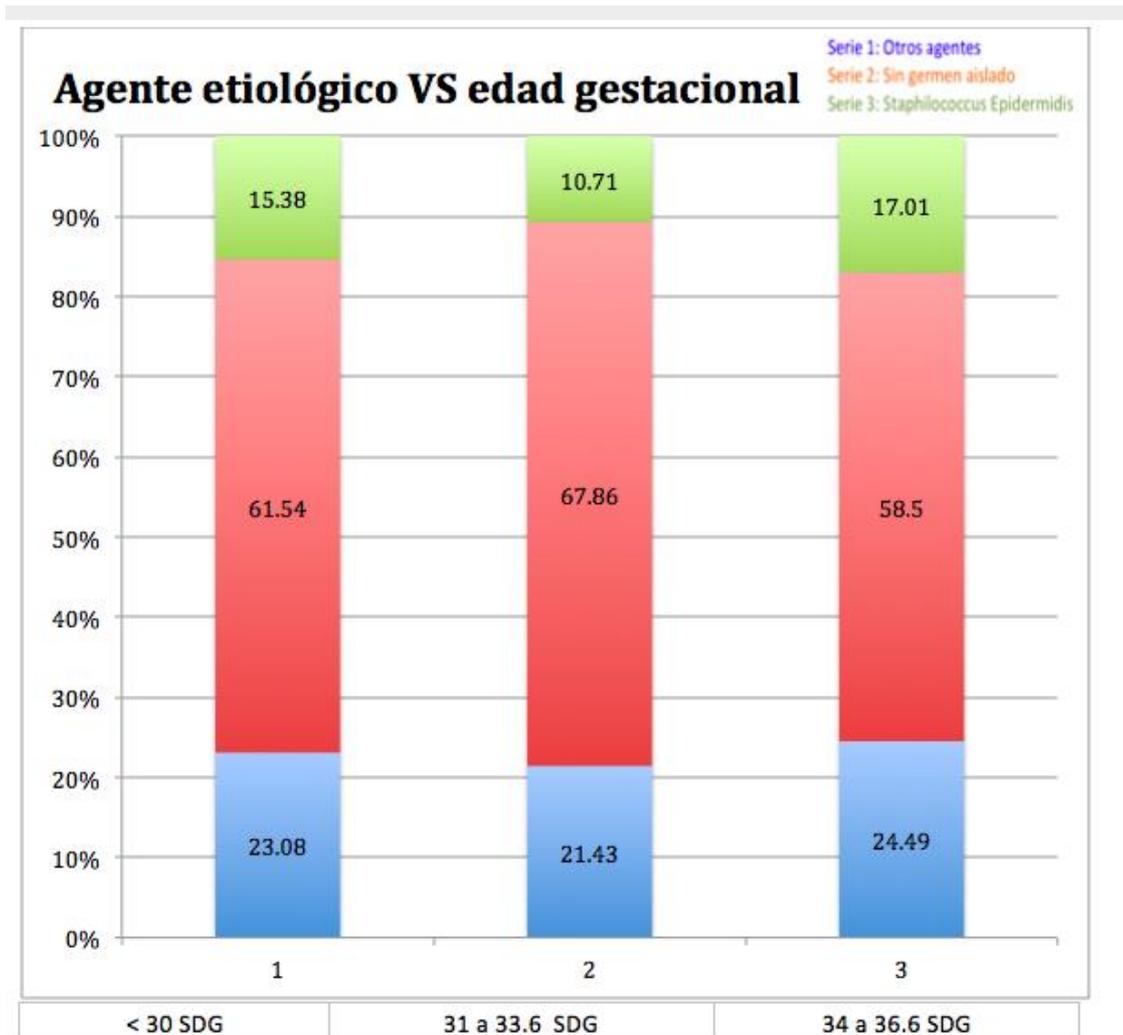
El tipo de catéter más frecuente fue el umbilical (62%), seguido por el Percutáneo > de 7 días.(41%).



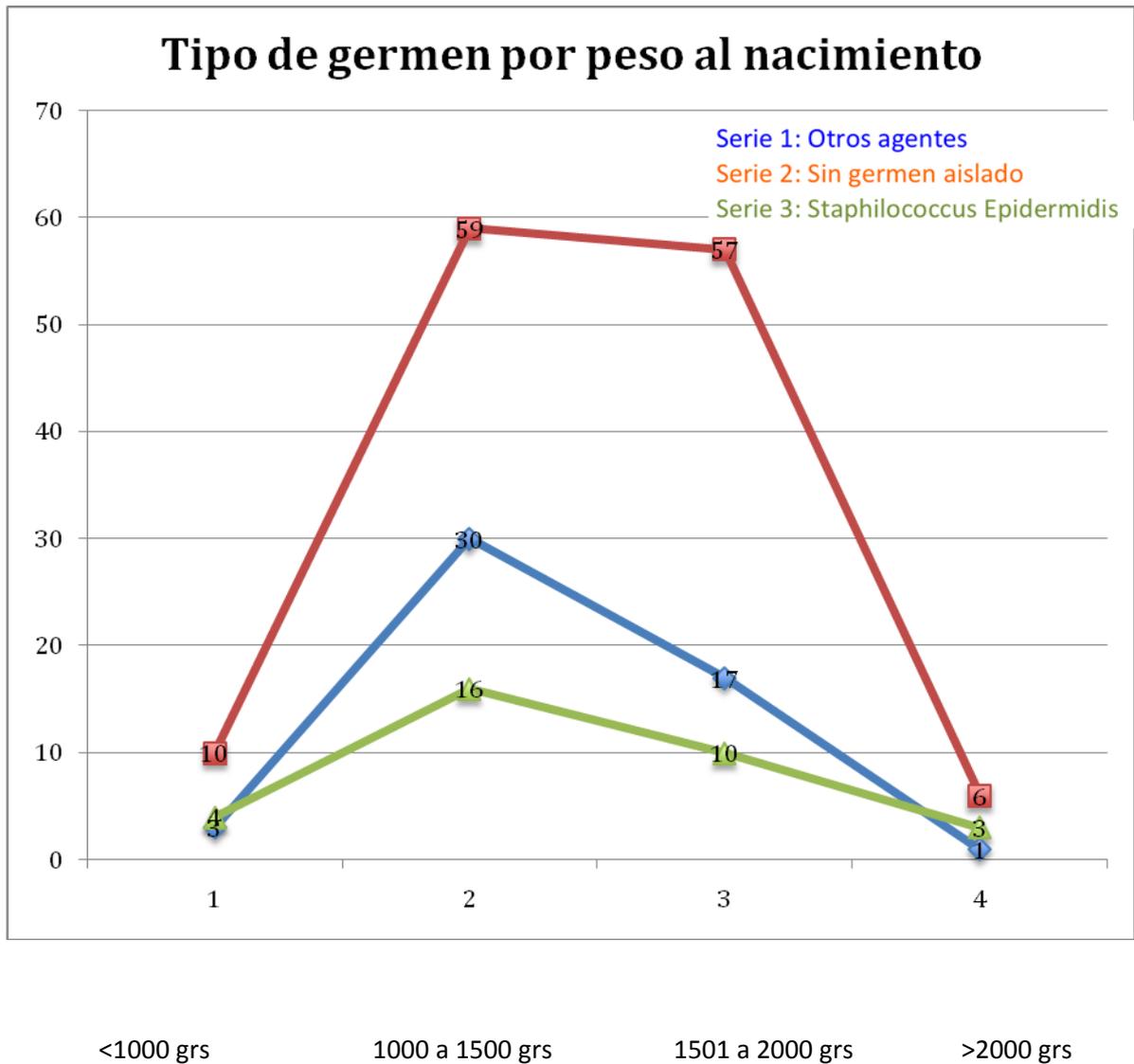
El peso al nacer por sexo estuvo entre el 42% y 57% para hombres y mujeres en el grupo de 1000 a 1500 gr. Los hombres representaron el 44% del grupo de 1500 a 2000 gr y las mujeres el 33%. Notándose una tendencia opuesta por sexo en estos dos grupos de peso al nacer.



Se mantuvo en general la tendencia del 10 al 17% Staphilococcus Epidermidis, del 58% al 61% sin agente etiológico aislado y alrededor del 23% de otros gérmes sin gran variación por edad gestacional de la muestra.



Igualmente no se observa una variación por peso entre la tendencia del tipo de germen aislado.



9. DISCUSIÓN

Se incluyeron un total de 216 participantes, de los cuales 57% fueron hombres y 43% mujeres, lo cual coincide con las estadísticas del INEGI que reportan una proporción ligeramente mayor de nacimientos de hombres que mujeres.²⁹ Los hombres presentaron con mayor frecuencia sepsis nosocomial, como se ha reportado en la literatura, ya el sexo masculino es un factor de riesgo conocido para desarrollar sepsis.^{9, 30}

El peso al nacimiento que predominó fue menor 1500 gr.(más del 50% de la muestra) ya que la muestra fue en población de pretérmino, y se sabe que el peso y edad gestacional son inversamente proporcionales a la presentación de sepsis nosocomial.^{5, 6, 12}

Esta muestra está caracterizada por requerir procedimientos invasivos y haber tenido estancias prolongadas, que son factores que aumentan considerablemente el riesgo de presentar sepsis.^{6, 8}

Pese a que el uso de bloqueadores H2 e inhibidores de la bomba de protones como protectores de mucosa gástrica de manera rutinaria no está recomendado, se encontró que en un 80% de los participantes con sepsis nosocomial se utilizó protectores de la mucosa gástrica en forma no racional y esto podría estar aumentando el crecimiento bacteriano gástrico con la consiguiente posibilidad de presentar bronco aspiraciones y desarrollo de neumonía en el neonato. Por lo que su uso limitado y con precauciones en edad neonatal es ampliamente recomendado.^{9, 11}

Las evidencias indican que el apoyo nutricio enteral confiere beneficios, entre otros reduce la incidencia de infecciones y la translocación bacteriana, mantiene la estructura y función intestinal, apoya el sistema inmunológico, es más fisiológica, segura y menos costosa que la nutrición parenteral. A pesar de lo anterior, en un 48% de los pacientes con sepsis se utilizó nutrición parenteral total, consideramos prudente se inicie la alimentación enteral temprana en todos los pacientes prematuros en quienes no existen contraindicaciones y dicha alimentación se inicie con leche materna preferentemente.^{26,27.}

Completando el punto anterior con la alimentación enteral se disminuye la estancia de sonda orogástrica que en nuestro estudio se utilizó en el 47% de los pacientes.

Con el advenimiento del surfactante pulmonar, el uso de CPAP, como ventilación no invasiva se ha logrado disminuir la necesidad de apoyo mecánico ventilatorio lo cual se vio reflejado en nuestros resultados; ya que aunque el peso al nacimiento que predominó fue el de menor de 1500 gr y el 32% de los neonatos con sepsis fueron menores de 34 semanas de gestación, la ventilación mecánica solo fue necesaria en el 23% de pacientes.³¹

El tipo de catéter más frecuentemente utilizado fue el umbilical (62%), seguido por el Percutáneo > de 7 días (41%). Lo anterior se justifica ante el tipo de pacientes tratados según su peso y edad gestacional, sin embargo se recomienda disminuir su uso e implementar estrategias que disminuyan la estancia prolongada de estos pacientes.¹⁰

Se encontró en la muestra, que el 59% no desarrollo germen, siguiéndole en un 16% el Staphilococcus Epidermidis y en tercer lugar E. Coli (7%), que coincide con los hallazgos de Moraga, Gutierrez Benjumea y cols que refieren como los

gérmenes más frecuentes gram positivos como el: Estafilococo Epidermidis, gram negativos como: E. Coli y Klebsiella Pneumoniae, Pseudomonas Aeruginosa y recientemente Candida sp., sin embargo es frecuente que la mayoría de las veces que no se aísla germen, no se repita la toma de muestras para corroborar los resultados.^{9, 12}

Los gérmenes reportados en nuestro estudio se han relacionado frecuentemente con sepsis nosocomial y con la colonización del neonato por el personal de salud durante procedimientos invasivos, por lo que deberá promoverse el lavado de manos adecuado.²⁸

10. CONCLUSIONES

La mayoría de los factores de riesgo identificados en nuestro estudio son modificables, por lo que la generación de estrategias que permitan disminuir la frecuencia en que se presentan, permitirá reducir la incidencia de sepsis nosocomial y el impacto económico que representa para la Institución. Además de reducir las secuelas de esta patología en la población infantil.

Entre las conclusiones más importantes de nuestro estudio, podemos referir las siguientes:

1.- Los factores de riesgo más frecuentes fueron: El uso no racional de protectores de mucosa gástrica, la administración de nutrición parenteral total, la asistencia con ventilación mecánica, el uso de sonda orogástrica y la utilización de catéteres umbilicales y percutáneos.

2.- En el 60% de la muestra no se logró aislar el germen y el de mayor frecuencia aislado fue el *Estafilococo Epidermidis*.

3.- La prematurez y el bajo peso, siguen siendo los factores que obligan el uso de procedimientos invasivos en los recién nacidos.

11. RECOMENDACIONES

Difundir a todo el personal médico y de enfermería que labora en el servicio de neonatología, el conocimiento de las guías de práctica clínica ya establecidas, para mejorar el manejo de los pacientes y evitar prácticas inadecuadas.

Como institución evitar en la medida de lo posible el nacimiento vía cesárea salvo en los casos estrictamente necesarios.

Evitar el uso indiscriminado de catéteres centrales, y en especial no mantenerlos por tiempo prolongado con un periodo prolongado mayor de 7 días en catéteres umbilicales, de igual forma capacitar al personal médico y de enfermería con la normatividad vigente en la colocación, cuidados y retiro oportuno de dichos catéteres.

Difundir entre el personal de salud del área médica, paramédica y familiares de pacientes, la utilidad de aplicar la técnica correcta de lavado de manos, durante la atención del parto y posteriormente en la sala de neonatología.

Evitar el sobrecupo en la sala de neonatología a fin de disminuir la colonización de los pacientes por contacto con el personal de salud.

Implementar el inicio temprano de alimentación enteral en todos los pacientes prematuros salvo aquellos con alguna contraindicación real.

Limitar el ayuno prolongado para poder disminuir la duración de la nutrición parenteral total, evitar el uso indiscriminado de sondas orogástricas y protectores de mucosa gástrica.

Continuar utilizando la tecnología actual para el soporte ventilatorio neonatal como surfactante temprano, el CPAP como ventilación no invasiva, a fin de disminuir los días de ventilación mecánica asistida. Colocación de filtros de doble

puerta, y colocación de lavabos por cada 5 camas en cada área, presencia de lavabo en cada cama de aislado, y contar con 3 botes para desechos junto a cada lavabo.

El control prenatal adecuado sigue siendo una ventana de oportunidad unica, que impacta más en la disminución de las complicaciones del nacimiento prematuro, por lo que reforzar las acciones de salud durante el embarazo son de suma importancia.

12. BIBLIOGRAFIA.

1. Coronell W, Pérez C, Guerrero C, Bustamante H. Sepsis neonatal. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría*. 2009, XXIII(Núm. 90):58–68.
2. CY. T-T. Sepsis intrahospitalaria neonatal. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2011;49((6)):643–648.
3. Robinson DT, Kumar P CS. Neonatal Sepsis in the Emergency Department. *Clin Ped Emerg Med*. 2008;9:168–169.
4. Saltigeral SP VF, Avendaño BE, Plascencia IS MN. Agentes causales de sepsis neonatal temprana y tardía: una revisión de diez años en el “Hospital Infantil Privado”. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría*. 2007;XX(Núm. 80 abril-junio).
5. Anderson R SR. Clinical biomarkers in sepsis. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2010;Jan 1(2):504–520.
6. Álvarez CA, Cortés JA, Gómez CH, et al. Guía de Práctica Clínica para la Prevención de Infecciones Intrahospitalarias asociadas a uso de Dispositivos Médicos. *Asociación Colombiana de Infectología Capítulo Central*. 2010:122. Available at: 2013. En <http://www.elhospital.com/eh/formas/87140/guiafinal.pdf>.
7. M. Cruz, M Crespo, J Brines, R. Jimenez JM. *Manual de pediatría*. 2ª ed. Editorial Ergon; 2008:219–228.
8. Esquivel Molina CG y C. Perfil Microbiológico en Infección Urinaria Asociada a Catéter Vesicouretral. *MediCrit*. 2007 4(3):59–65.
9. Gutiérrez Benjumea A., Alonso Romero L., Aller García A., Leal Ramírez, A.M. MJA. Sepsis Nosocomiales en el periodo neonatal. *Vox Paediatrica*. 2012;XIX (1):14–17.
10. Departamento de Neonatología. Guías Clínicas del Departamento de Neonatología. *Hospital Infantil de México, Federico Gómez. Instituto Nacional de Salud*. 2011:1–122. Available at: <http://www.himfg.edu.mx/descargas/documentos/planeacion/guiasclinicasHIM/Gmobimortalidad.pdf>. Accessed July 14, 2013.
11. Terrin G, Passariello A, De Curtis M, et al. Ranitidine is associated with infections, necrotizing enterocolitis, and fatal outcome in newborns. *Pediatrics*. 2012;129(1):e40–5. Available at: <http://pediatrics.aappublications.org/content/129/1/e40.full?sid=3e5ae98c-8e4a-4e27-882e-431f5bb9bf90>. Accessed May 27, 2013.

12. Moraga F CM. Infecciones nosocomiales. In: Martínez C, ed. *Tratado de pediatría*. 9ª ed. Madrid, España: Editorial Ergon; 2007:432–438.
13. Coto Cotallo G.D, Ibañez Fernandez A. Protocolos de Neonatología, Protocolo diagnóstico-terapéutico de la sepsis neonatal, Hospital Central de Asturias BOL. PEDIATR 2006;46 (SUPL.1) 125-134, www.sccalp.org/boletin/46.../BolPediatr2006_46_supl1_125-134.pdf Accessed at: July 31, 2013.
14. Estivill NF, Elena I, Saavedra-barrios MA. Epidemiología de las infecciones nosocomiales neonatales, en un hospital de especialidades pediátricas de la Ciudad de México (revisión de 3 años). *Perinatol Reprod Hum*. 2000;14(3):151–159.
15. Bernard AMB y GR. The Immune Response: Targets for the Treatment of Severe Sepsis. *Int J Inflam*. 2012:1–12.
16. A. El-Nawawy, H. El-Kinany, M. H. El-Sayed and NB. Intravenous polyclonal immunoglobulin administration to sepsis syndrome patients: a prospective study in a pediatric intensive care unit. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2005;51(5):271–278.
17. Peter Brocklehurst, M.B., Ch.B. B, Farrell, Dip. Bus. Stud., Andrew King BA, and Edmund Juszczak, M.Sc. U, et al. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *The New England journal of Medicine*. 2011;365(13):1201–1211.
18. Pita Fernández S, Vila Alonso MT CMJ. Determinación de factores de riesgo. *Investigación: Determinación de factores de riesgo*. 2002:6. Available at: www.fisterra.com/mbe/investiga/3f_de_riesgo/3f_de_riesgo2.pdf Accessed July 24, 2013.
19. Haque KN PM. Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;Oct 5(10).
20. Kilbride HW, Powers R, Wirtschatter DD, et al. Evaluation and development of potentially better practices to prevent neonatal nosocomial bacteremia. *Pediatrics*. 2003;111(4 Pt 2):e504–18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12671171>. Accessed July 15, 2013.
21. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson: Tratado de pediatría*. Elsevier Science Health Science Division; 2009. Available at: http://books.google.com.mx/books?id=6a_ILbxRKwkC.
22. Nuñez Freile B. Higiene de manos.org. 2008. Available at: <http://www.higienedemanos.org/node/4>. Accessed July 14, 2013.
23. Schefold JC. Immunostimulation using granulocyte- and granulocyte-macrophage colony stimulating factor in patients with severe sepsis and septic shock. *Critical Care*. 2011;15(2):136.

24. INEGI. Estadísticas Vitales. 2013.

25. Instituto de Salud del Estado de Mexico. Secretaria de Salud. 2013. Available at: <http://salud.edomexico.gob.mx/html/>. Accessed July 13, 2013.

26. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la enterocolitis necrosante del recién nacido en el segundo y tercer nivel de atención. México: Secretaria de Salud, 2010

27. Alimentación Enteral del Recién Nacido Prematuro Menor o Igual a 32 Semanas de Edad Gestacional, México: Secretaria de salud; 2010

28. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de Sepsis y Choque Séptico del Recién en el Segundo y Tercern Nivel de Atención, México: Secretaria de salud; Noviembre 2012

29.- Mujeres y Hombres en el Estado de México; INEGI; 2009.

30. Silvia B. Cano-González, Argeo Romero-Vázquez, Rodrigo Santamaría-Muñoz; Factores de riesgo asociados a sepsis por *Serratia marcescens* en una unidad de cuidados intensivos neonatales; Salud en Tabasco, vol. 10, núm. 2, enero-agosto, 2004, pp. 214-220.

31. Stevens TP, Blennow M, Myers EH, Soll R. Administración temprana de surfactante con ventilación asistida breve versus surfactante selectivo y ventilación mecánica continua para los neonatos prematuros con o en riesgo de síndrome de dificultad respiratoria. Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas 2007, Número 4. Art. n.º: CD003063. DOI: 10.1002/14651858.CD003063.pub3.