

# Reflexiones en torno a la infección en el recién nacido

J. López Sastre, G.D. Coto Cotallo, A. Ramos Aparicio y B. Fernández Colomer

Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

(An Esp Pediatr 2002; 56: 493-496)

En las mujeres gestantes la detección en vagina de gérmenes patógenos se objetiva con una frecuencia variable en razón de motivos geográficos, toma de cultivo en el tercio superior de vagina, cultivo simultáneo en recto, medio de cultivo utilizado, etc.<sup>1-4</sup> y, en general, en Estados Unidos se refiere una prevalencia de cultivo positivo del 10-30%<sup>1</sup> y en España del 10-17%<sup>3,4</sup>. Los gérmenes patógenos en vagina pueden causar parto prematuro<sup>5,6</sup>, corioamnionitis<sup>7</sup> y contaminación del feto por vía ascendente o por contacto directo al pasar por el canal del parto<sup>3,8</sup>. Una vez colonizado el feto, y según el tipo de patógeno implicado, de la intensidad del inóculo y de las defensas inmunológicas del recién nacido pueden instaurarse infecciones que se denominan de transmisión vertical<sup>9</sup>, en las que la sepsis y la meningitis son las más frecuentes y graves<sup>9,10</sup>.

La sintomatología de la sepsis de transmisión vertical suele iniciarse en los primeros 3 días de vida y, por ello, en la bibliografía se denomina sepsis de inicio precoz<sup>11</sup>, pero este criterio no está exento de errores, pues en algunas sepsis de transmisión vertical se manifiestan los síntomas después de los primeros 3 días<sup>9</sup> y, por ello, siguiendo el criterio cronológico, no serían consideradas como tales y, por otra parte, algunas sepsis de transmisión nosocomial inician la clínica en la primera semana de la vida y se clasificarían falsamente como de transmisión vertical<sup>13</sup>. Es por ello por lo que el Grupo de Hospitales Castrillo estudió la epidemiología de las sepsis verticales<sup>9</sup>, incluyendo las que se iniciaban después de los primeros 3 días (en razón de presentar síntomas de sepsis, hemocultivo positivo y aislamiento del mismo patógeno en canal genital materno o en tres o más de los exudados periféricos si fueron tomados al recién nacido en el primer día de vida) y excluyendo las sepsis nosocomiales de inicio en los primeros 3 días de vida (tipificadas en razón de síntomas de sepsis, hemocultivo positivo por microorganismo considerado de transmisión nosocomial

y aislamiento del mismo patógeno en otros recién nacidos o en el personal sanitario o en el material de diagnóstico o tratamiento en contacto con el recién nacido). Con estos criterios durante los años 1996-1997 se analizaron 203.288 recién nacidos de 10 comunidades autónomas y la frecuencia de sepsis vertical fue de 2,5‰ recién nacidos, más elevada en los de peso  $\leq$  1.500 g (32,4‰ recién nacidos). Los gérmenes implicados con más frecuencia fueron *Streptococcus agalactiae* (estreptococo del grupo B, EGB) (266 sepsis, 51,1% del total) y *Escherichia coli* (63 sepsis, 12,1%) y la mortalidad fue del 8,7% siendo más elevada en los recién nacidos de menos de 1.500 g (30,5%)<sup>9</sup>. Las meningitis de transmisión vertical se estudian en este número de ANALES ESPAÑOLES DE PEDIATRÍA<sup>10</sup> y se refiere una frecuencia de 0,51‰ recién nacidos (6,17‰ en recién nacidos  $\leq$  1.500 g). Se aisló EGB en el 48,5% de los casos y *E. coli* en el 18,2%. La mortalidad fue del 8,3% (33% en los recién nacidos  $\leq$  1.500 g).

---

Véanse págs. 556-563

---

Teniendo en cuenta la frecuencia y mortalidad de las infecciones invasivas de transmisión vertical<sup>1,4,9,10</sup> es lógico que se haya dado mucha importancia a la prevención de estas infecciones y en este sentido en 1996 en Estados Unidos se establecieron los criterios para recomendar tratamiento intraparto con antibióticos con el fin de evitar la infección por *S. agalactiae*<sup>13</sup> y en 1998 en España se propuso un consenso similar<sup>14</sup>. Los primeros estudios demostraron una disminución significativa de las sepsis por *S. agalactiae*<sup>1,15,16</sup>, pero plantearon diversas controversias que en síntesis son las siguientes:

1. La utilización de ampicilina (hoy día se debería utilizar penicilina G)<sup>3</sup> podría facilitar la aparición de resisten-

---

**Correspondencia:** Dr. J. López Sastre.

Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Central de Asturias.

Celestino Villamil, s/n. 33006 Oviedo.

Correo electrónico: jlopezs@hcas.sespa.es

Recibido en abril de 2002.

Aceptado para su publicación en abril de 2002.

cia bacteriana y así podrían aumentar las sepsis verticales por *E. coli*<sup>17-19</sup> que son las más frecuentes en los recién nacidos de menos de 1.500 g y tienen más mortalidad<sup>9,19,20</sup>.

2. La utilización de antibiótico intraparto al pasar a la sangre del neonato podría ser suficiente para negativizar el hemocultivo, pero no para evitar la progresión de la infección invasiva, con el consiguiente aumento de diagnóstico de sepsis clínica<sup>9</sup>.

3. En embarazadas de más de 37 semanas, cuando no se ha realizado o no se conoce el cultivo del canal genital, la profilaxis intraparto se recomienda si hay síntomas de corioamnionitis o rotura de membranas ovulares de más de 18 h<sup>13,14</sup>, pero ocurre que en aproximadamente el 50% de las sepsis verticales por EGB no se registra la presencia de estos factores riesgo<sup>1,9</sup> y, por tanto, siguiendo estos criterios no se habría realizado profilaxis.

4. La profilaxis intraparto va dirigida al EGB<sup>9</sup> y por ello ante la presencia de corioamnionitis y/o rotura prolongada de membranas y con cultivo vaginal con *E. coli* u otra enterobacteria, es probable que la profilaxis con penicilina o ampicilina no sea efectiva y puede sugerirse utilizar ampicilina más gentamicina o cefotaxima<sup>1,3</sup>.

Conscientes de estas controversias en el Grupo de Hospitales Castrillo se comparó la casuística de sepsis vertical durante los años 1996-1997 (no se realizaba profilaxis o se hacía sólo ocasionalmente) con la de los años 1999-2001, en los que se realizaba profilaxis según el consenso español de 1998<sup>14</sup> y los resultados se darán a conocer en junio de 2002, pero puede adelantarse que con la casuística 1999-2000, la profilaxis disminuye la frecuencia de sepsis verticales por EGB, sobre todo en hospitales de Cataluña que pasa del 1,7 al 0,4%, que no aumenta la frecuencia de sepsis por *E. coli*, que hay un aumento no significativo de las sepsis clínicas y que por cada 100.000 recién nacidos el número de muertos por sepsis comprobada más el número de muertos por sepsis clínica es del 0,32% recién nacidos en el período 1996-1997 y del 0,25% en el período 1999-2000 (no significativo). También es importante destacar que es preciso llegar a un consenso de expertos en neonatología, epidemiología, microbiología y ginecología, con el fin de unificar a nivel europeo los criterios para recomendar la profilaxis intraparto y sobre cuál debería ser el antibiótico utilizado en las diferentes situaciones clínicas<sup>1</sup> y en este sentido en octubre de 2002 habrá una reunión en Granada con el fin de llegar a un acuerdo europeo.

La corioamnionitis clínica es una entidad insuficientemente definida<sup>21,22</sup> y su diagnóstico se suele basar en datos recogidos en la madre (fiebre > 38 °C, leucocitosis > 15.000/ $\mu$ l, proteína C reactiva > 30 mg/dl y dolor abdominal bajo), datos de líquido amniótico (líquido maloliente, glucosa < 10 mg/dl, más de 50 leucocitos por campo, presencia de estearasa leucocitaria) y datos recogidos

del feto (taquicardia basal, disminución de la variabilidad del latido cardíaco) y es posible que la presencia de dos o más de los datos anteriores sea suficiente para establecer el diagnóstico<sup>21</sup>. La corioamnionitis histológica se define por la presencia de inflamación en las membranas ovulares o en cordón umbilical<sup>23</sup> y se observa con frecuencia en las placentas de partos prematuros<sup>21,24</sup>. La importancia de la corioamnionitis radica en que puede ser causa de parto prematuro espontáneo<sup>5,6</sup>, de aumento de morbilidad neonatal (más frecuencia de sepsis vertical, más necesidad de reanimación en la sala de partos y más necesidad de ventilación asistida posterior<sup>21</sup>), y también se relaciona con el desarrollo posterior de parálisis cerebral infantil<sup>22</sup>. La parálisis cerebral infantil se diagnostica con una frecuencia de 2-3% recién nacidos vivos<sup>25</sup>, siendo más frecuente en los de parto prematuro<sup>26</sup>. La etiología de la parálisis cerebral infantil es diversa (hemorragia intraventricular, hipoxia-isquemia intraparto, malformaciones cerebrales, embriofetopatías, meningitis neonatal, etc.) y en no menos del 50% de casos la etiología permanece desconocida<sup>25,26</sup>. En este sentido, en recién nacidos prematuros diversos trabajos relacionan la presencia de corioamnionitis clínica o histológica con el desarrollo ulterior de parálisis cerebral infantil de causa desconocida<sup>23,27-30</sup> y en el año 2000 se publica un metaanálisis<sup>22</sup> en el que se refiere que en el recién nacido de parto prematuro, cuya madre haya tenido clínica de corioamnionitis, hay evidencia de mayor posibilidad de desarrollar parálisis cerebral infantil (riesgo relativo [RR], 1,9; intervalo de confianza [IC] 95%, 1,4-2,5) y si se diagnostica corioamnionitis histológica el RR es de 1,6 (IC 95%, 0,9-2,7). En recién nacidos a término, cuya madre tenga corioamnionitis clínica, también existe evidencia de más riesgo de desarrollo ulterior de parálisis cerebral (RR, 4,7; IC 95%, 1,3-16,2) y Grether y Nelson<sup>25</sup> en recién nacidos a término cuya madre tuviera corioamnionitis histológica lo relacionan con parálisis cerebral infantil (RR, 2,1; IC 95%, 1,5-2,9). El mecanismo patogénico por el que la corioamnionitis causa parálisis cerebral no es bien conocido, pero se ha sugerido que podría aumentar las citocinas en líquido amniótico y en sangre fetal (interleucina [IL] 6, IL-1 $\beta$ , factor alfa de necrosis tumoral)<sup>31,32</sup> y estas citocinas podrían alcanzar el cerebro fetal y causar necrosis de células gliales y de mielina<sup>33</sup> y, en consecuencia, originar cavidades periventriculares (LMPc)<sup>34,35</sup> que predisponen a la aparición ulterior de parálisis cerebral infantil<sup>35</sup>. El efecto tóxico de las citocinas sobre células gliales se ha demostrado de manera experimental<sup>33</sup> y en la clínica se refiere que los recién nacidos con LMPc tenían significativamente más elevadas las citocinas en líquido amniótico<sup>31</sup> y en sangre de cordón<sup>32</sup>. También se ha objetivado una relación entre corioamnionitis clínica y LMPc (RR, 3,0; IC 95%, 2,2-4)<sup>22</sup> y entre corioamnionitis histológica y LMPc (RR, 2,1; IC 95%, 1,5-2,9)<sup>22</sup>. Como consecuencia de estos estudios se especula que con el diagnóstico ade-

cuado de la corioamnionitis clínica y su tratamiento con antibióticos o moduladores de la respuesta inflamatoria, podría disminuirse el parto prematuro y la frecuencia de la LMPc y de la parálisis cerebral infantil<sup>21-23,36,37</sup>; no obstante, todavía es mucho lo que falta por estudiar para llegar a la evidencia de que sea así.

---

Véanse págs. 551-555

---

En la actualidad, el diagnóstico prenatal con la indicación de aborto en los supuestos legales ha motivado que nazcan menos niños malformados y que, por tanto, haya menos mortalidad neonatal por esta causa y, por otra parte, los adelantos técnicos han hecho disminuir la mortalidad precoz de los recién nacidos de muy bajo peso<sup>12</sup>. Así, en la actualidad, en los servicios de neonatología las infecciones nosocomiales (sepsis y meningitis) son la causa más frecuente de mortalidad<sup>12,38,39</sup>. Las infecciones nosocomiales son causadas por patógenos ubicados en el servicio de neonatología que llegan hasta el recién nacido transportados por las manos del personal sanitario o a través del material de diagnóstico y/o tratamiento. Una vez contaminado el recién nacido, el paso a infección dependerá del tipo de microorganismo, de la intensidad del inóculo, de las defensas del neonato y de las técnicas que favorezcan la invasión de la sangre (canalización venosa central, alimentación intravenosa, intubación traqueal, aspiraciones intratraqueales, etc.)<sup>1,3,12</sup>.

La sintomatología de la sepsis nosocomial suele iniciarse después de los primeros 3-7 días de vida y por eso en la bibliografía se refieren como sepsis de inicio tardío<sup>40</sup>, pero este criterio no está exento de errores, pues algunas sepsis de transmisión vertical inician la sintomatología después de los primeros 3-7 días de vida<sup>9</sup> y algunas sepsis nosocomiales lo hacen en los 7 primeros días<sup>12</sup>. Por estos motivos, en el Grupo de Hospitales Castrillo durante los años 1996-1997 se estudió la epidemiología de las sepsis nosocomiales, incluyendo las que se inician en los primeros 7 días de vida y excluyendo las sepsis verticales de comienzo tardío (según los criterios anteriormente expuestos) y se objetivó una frecuencia de 2,1 recién nacidos con una o más sepsis por cada 100 neonatos ingresados<sup>12</sup>, con una incidencia más elevada en los de menos de 1.500 g (15,6%). Los gérmenes más frecuentemente aislados fueron *Staphylococcus epidermidis* (42%), *Candida* spp. (11,5%), *E. coli* (7,9%), *Enterococcus* (7,7%) y *Klebsiella* (7%). La mortalidad fue del 11,8%, más elevada en los recién nacidos de menos de 1.500 g (17,3%)<sup>12</sup>. Las meningitis de transmisión nosocomial se analizan en este número de ANALES, y se refiere una frecuencia de 0,2 por 100 recién nacidos ingresados (1,3% en los de menos de 1.500 g). *S. epidermidis* se aisló en el 24,5% de casos, *E. coli* en el 26,5%, *Klebsiella* en el 10,2% y *Candida* spp.

en el 5,2%. La mortalidad fue del 19,4% (37,4 en recién nacidos de menos de 1.500 g)<sup>10</sup>.

Teniendo en cuenta la frecuencia y mortalidad de las infecciones nosocomiales es lógico realizar los máximos esfuerzos para evitarlas y en este sentido la utilización juiciosa de antibióticos, evitando en lo posible aquellos que generen más resistencias bacterianas, la existencia y utilización de protocolos de limpieza y/o esterilización del material de diagnóstico o tratamiento, el conseguir un número adecuado de personal sanitario y una infraestructura hospitalaria suficiente, son medios que previenen el sobrecrecimiento de gérmenes patógenos. La contaminación del recién nacido es prevenida fundamentalmente por el lavado adecuado de las manos, antes de tocar al neonato y por la utilización y mantenimiento del material de diagnóstico o tratamiento limpio y/o estéril. La infección del recién nacido por la invasión del torrente circulatorio se ve dificultada fundamentalmente al utilizar técnicas estériles para la colocación de catéteres venosos invasivos, para el manejo de las conexiones y llaves de los catéteres, para la preparación de las soluciones de alimentación intravenosa, para la intubación y aspiración intratraqueal y para el manejo de las heridas quirúrgicas<sup>12,41</sup>. No obstante, pensamos que siendo todas las medidas anteriores muy importantes no serán suficientemente efectivas si no se transmite a todo el personal sanitario el convencimiento de que las infecciones nosocomiales pueden y deben ser evitadas y para ilusionarlo en la consecución de este objetivo, deben realizarse sesiones periódicas de concienciamiento sobre lo que son las infecciones nosocomiales, cómo se transmiten y de qué medios se dispone para evitarlas. También pensamos que es importante analizar en sesiones conjuntas con los/as diplomados de enfermería las infecciones nosocomiales habidas en períodos de 6-12 meses y estudiar los posibles factores epidemiológicos que han podido contribuir o ser causa de la infección.

## BIBLIOGRAFÍA

1. De la Rosa M, Cabero L, Andreu A, Rao G. Prevention of group B streptococcal neonatal disease. A plea for a European consensus. *Clin Microb Infect* 2001; 7: 25-7.
2. López Sastre J, Coto Cotallo GD, Fernández Colomer B, Ramos Aparicio A. Profilaxis de las infecciones bacterianas de transmisión vertical. *Bol Soc Ast Cant Cast León de Pediatría* 1999; 39: 3-11.
3. Salcedo Abizanda S, Omeñaca Teres F, Cabero Roura L, Figueras Aloy J. Recomendaciones para la prevención de la infección perinatal por *Streptococcus agalactiae* (estreptococo beta-hemolítico del grupo B). Memoria SEN 2000-2001; 58-63.
4. Andreu Domínguez A, Salcedo Abizanda S. Evaluación de tres técnicas rápidas para la detección intraparto del estreptococo del grupo B. *An Esp Pediatr* 1997; 46: 378-382.
5. Edwards MS, Baker CJ. *Streptococcus agalactiae* (Group B streptococcus). En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious disease, 5ª ed. Nueva York: Churchill Livingstone, 2000; 2156-2167.

6. Krohn MA, Hillier SL, Baker CJ. Maternal peripartum complications associated with vaginal Group B Streptococci colonization. *J Infect Dis* 1999; 179: 1410-1415.
7. Bosh J, Pericot A, Amoros M, Ros R. Endometritis puerperal: estudio de 52 casos con diagnóstico microbiológico y clínico. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1995; 13: 203-208.
8. Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP, Eschenbach DA, Backwelder WC, Lou Y et al. Colonization with group B streptococci in pregnancy and adverse outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1354-1360.
9. López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernández Colomer B and Members of the "Grupo de Hospitales Castrillo". Neonatal sepsis of vertical transmission: An epidemiological study from the "Grupo de Hospitales Castrillo". *J Perinat Med* 2000; 28: 309-315.
10. Coto Cotallo GD, López Sastre J, Fernández Colomer B y miembros del Grupo de Hospitales Castrillo: Meningitis neonatal. Estudio epidemiológico del "Grupo de Hospitales Castrillo". *An Esp Pediatr* 2002; 56: 556-563.
11. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaron S, Tyson JE, Bauer CR et al. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: A report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Networks. *J Pediatr* 1996; 126: 63-72.
12. López Sastre JB, Coto Cotallo D, Fernández Colomer B and Members of the "Grupo de Hospitales Castrillo". Neonatal sepsis of nosocomial origin: An epidemiological study from the "Grupo de Hospitales Castrillo". *J Perinat Med* 2002; 30: 149-157.
13. American Academy of Pediatrics Committee on Infections Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Revised guidelines for prevention of early-onset group B streptococcal (GBS) infections. *Pediatrics* 1997; 99: 489-496.
14. Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología. Sociedad Española de Neonatología. Documento de consenso. Recomendaciones para la prevención de infección perinatal por estreptococo del grupo B. *Progresos de Obstetricia y Ginecología* 1998; 41: 431-435.
15. Schuchat A. Neonatal group B streptococcal disease: Screening and prevention. *N Engl J Med* 2000; 343: 209-210.
16. Factor SH, Whitney CG, Zywicki SS, Schuchat A. Effects of hospital policies based on 1996 group B streptococcal disease consensus guidelines. The active bacterial core surveillance team. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 377-382.
17. Mercer BM, Carr TL, Beazley DD, Crouse DT, Sibai BM. Antibiotic use in pregnancy and drug resistant infant sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 816-821.
18. Andreu A, Ortega E, Planes AM, Salcedo S. Evolución de la sepsis perinatal por *Escherichia coli* en la era de la profilaxis del estreptococo del grupo B. *Med Clin* 2001; 117: 1-12.
19. Terrone DA, Rinehart BK, Einstein MH, Britt LB, Martín JN Jr, Perry KG. Neonatal sepsis and death caused by resistant *Escherichia coli*: possible consequences of extended maternal ampicillin administration. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1345-1348.
20. Baker CJ, Paoletti LC, Wessels MR, Guttamsen HK, Rench MA, Hickman ME et al. Safety and immunogenicity of capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccines for group B streptococcal types Ia and Ib. *J Infect Dis* 1999; 179: 142-150.
21. González L, Jordan I, Botet F, Rodríguez Mígueles JM, Figueras J. Patología neonatal en los menores de 1.500 gramos con relación al antecedente de corioamnionitis. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 551-555.
22. Wu IW, Colford JM. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy. A Meta-analysis. *JAMA* 2000; 284: 1417-1424.
23. Redline RW, Wilson-Costello D, Borawski E, Fanaroff AA, Hack M. Placental lesions associated with neurologic impairment and cerebral palsy in very low birth-weight infants. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 1091-1098.
24. Van Hoesven KH, Anyaegbunam A, Hochster H, Whitty JE, Distant J, Crawford C et al. Clinical significance of increasing histologic severity of acute inflammation in the fetal membranes and umbilical cord. *Pediatr Pathol Lab Med* 1996; 16: 731-744.
25. Grether JK, Nelson KB. Maternal infection and cerebral palsy in infants of normal birth weight. *JAMA* 1997; 278: 207-211.
26. Murphy DJ, Sellers S, Mackenzie LZ, Yudkin PL, Johnson AM. Case-control study of antenatal and intrapartum risk factors for cerebral palsy in very preterm singleton babies. *Lancet* 1995; 346: 1449-1454.
27. O'Shea TM, Klinepeter KL, Meris PJ, Dillard RG. Intrauterine infection and the risk of cerebral palsy in very low-birth weight infants. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1998; 12: 72-83.
28. Grether JK, Nelson KB. Intrauterine infection and cerebral palsy in preterm children. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182 (Suppl): 95.
29. Jacobsson B, Hagberg G, Hagber B, Ladfors L, Niklasson A. Cerebral palsy in preterm infants: A population based analysis of antenatal risk factors. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182 (Suppl): 29.
30. Grether JK, Nelson KB, Emery ES, Cummins SK. Prenatal and perinatal factors and cerebral palsy in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1996; 128: 407-414.
31. Yoon BH, Jun JK, Romero R, Park KH, Gomez R, Choi JH et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1b, and tumor necrosis factor- $\alpha$ ), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 19-26.
32. Yoon BH, Romero R, Yang SH, Jun JK, Kim IO, Choi JH et al. Interleukin-6-concentration in umbilical cord plasma are elevated in neonates with white matter lesions associated with periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1433-1440.
33. Selmaj KW, Raine CS. Tumor necrosis factor mediates myelin and oligodendrocyte damage *in vitro*. *Ann Neurol* 1988; 23: 339-346.
34. Damman O, Leviton A. Maternal intrauterine infection, cytokines and brain damage in the preterm newborn. *Pediatr Res* 1997; 42: 1-8.
35. Sallba E, Henrot A. Inflammatory mediators and neonatal brain damage. *Biol Neonate* 2001; 79: 224-227.
36. Egarter C, Leitich H, Husslein P, Kaider A, Schemper M. Adjunctive antibiotic treatment in preterm labor and neonatal morbidity a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 303-309.
37. Goldenberg RL, Haut JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000; 342: 1500-1507.
38. Gaynes RP, Edwards JR, Jarvis WR, Culver DH, Tolson JS, Martone WJ et al. Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States. *Pediatrics* 1996; 98: 357-363.
39. Escobar J. The neonatal "sepsis work up": Personal reflections on the development of an evidencia-based approach to ward newborn infections in managed care organization. *Pediatrics* 1999; 103: 360-367.
40. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaron S, Tyson JE, Bawer CR et al. Late onset sepsis in very low birth weight neonates: A report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996; 126: 63-69.
41. López Sastre J, Ramos Aparicio A. Sepsis nosocomial. En: Delgado A, López Sastre J, eds. *Grandes Síndromes en Pediatría. Infecciones Perinatales II*. Bilbao: Ed. Boan, 1999; 63-70.