

11237
78
rej-

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

FACTORES PREDICTORES TEMPRANOS DE SEPTICEMIA
EN RECIEN NACIDOS POTENCIALMENTE INFECTADOS

ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

AUTORES DR. ENRIQUE IVAN GONZALEZ *Lopez*
RESIDENTE DE TERCER AÑO DE PEDIATRIA MEDICA
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA
DRA. BERTHA CANDELAS RAMIREZ
MEDICO ADSCRITO DEL DEPARTAMENTO DE NEONATOLOGIA
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D.F.

1992



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INTRODUCCION

Se define como recién nacido potencialmente infectado a "aquellos recién nacidos que por su condición orgánica y antecedentes perinatales tienen mayores probabilidades a corto plazo de desarrollar una infección en el periodo neonatal, en relación a otros recién nacidos en los cuales, dichos antecedentes perinatales, son negativos"(1*).

Este concepto ha sido tema de múltiples controversias, toda vez que es posible la identificación temprana de los factores de riesgo que permitan iniciar el manejo antimicrobiano precoz para prevenir bacteremias transitorias y el desarrollo de sepsis, con las consecuencias que ello implica para la vida y la función.

Los factores de riesgo generalmente aceptados para desarrollar septicemia en el neonato son: ruptura de membranas mayor de 12 horas, parto atendido en condiciones inadecuadas de asepsia, parto fortuito y maniobras invasivas tales como reanimación con intubación endotraqueal, cateterismo umbilical y exsanguinotransfusión. La ruptura prematura de membranas se ha asociado con el desarrollo de corioamnioitis y trabajo de parto prematuro, lo que tiene relación directa con el aumento de la frecuencia de infección en el recién nacido. El lapso de tiempo para considerar ruptura prematura de membranas es un intervalo mayor a 12 horas entre la ruptura y el parto. (1,7,8,9,10*).

Otras situaciones que se relacionan con el aumento de infección neonatal son: bajo peso al nacer, enfermedad materna febril dentro de las 2 semanas previas al nacimiento, líquido amniótico fétido y/o meconial, más de tres exámenes pélvicos manuales durante el trabajo de

parto, parto prolongado o distócico por fórceps, asfixia perinatal con maniobras de resucitación, sexo masculino, malformaciones congénitas graves y secreciones anormales en el árbol respiratorio o tracto digestivo al nacimiento. (2,12,13*).

En un estudio retrospectivo realizado en Instituto Nacional de Pediatría, se incluyeron 136 recién nacidos Potencialmente Infeccionados, 86/136 fueron prematuros (63%), 48/136 fueron de término (35%) y 2/136 postmaduros (2%). Se encontraron hemocultivos positivos en 11/86 prematuros (13%), y sólo en 4/48 de término (8%). No se encontraron hemocultivos positivos en los 2 niños postmaduros. De los prematuros con hemocultivo positivo fallecieron 6, que representan una proporción del 54.5%.

En los cultivos predominaron los bacilos gram(-) en el 61.9%, seguidos de cocos gram (+) en el 38.1%. El germen más frecuentemente aislado fue el stafilococo aureus en el 33%, seguido de klebsiella enterobacter en el 16.7%. Del total de 15 pacientes con hemocultivos positivos, fallecieron 6, lo que da una proporción del 40%; 5 con gérmenes gram (-) y 1 con gram (+).

El estudio concluyó que 4 de cada 10 niños con hemocultivo positivo fallecerá, a pesar del uso profiláctico de antibióticos empleados en esa época (Ampicilina-Gentamicina).

Dicho estudio no analizó si la mortalidad que ocurrió exclusivamente en prematuros se debió directamente al proceso infeccioso o a las complicaciones propias de la inmadurez. Los datos encontrados son semejantes a los que se han obtenido en salas de cuidados intensivos a nivel mundial, donde no se usan antibióticos profilácticos. (14,15,16*).

En el estudio anterior los pacientes fueron manejados con ampicilina-gentamicina a dosis convencionales por 5 días, previa toma de hemocultivo. En éstos pacientes, así como todos aquellos en los cuales se realiza el diagnóstico de "potencialmente infectados", se toma obligatoriamente hemocultivo, así como establecimiento de un esquema antibiótico (generalmente dicloxacilina más un aminoglucósido) por un mínimo de 5 días, aunque algunos señalan lapsos menores.

B. JUSTIFICACION

Se hace necesario evaluar en forma prospectiva el beneficio del uso de antibióticos profilácticos en RNFI comparando la evolución de 2 grupos; 1 sin antibióticos y el otro con antibióticos profilácticos, sometiéndoles a una vigilancia clínica y de laboratorio para localizar datos tempranos de septicemia que permitirán un uso racional de los antimicrobianos sin ofrecer el riesgo de la exposición como superinfección, ototoxicidad, nefrotoxicidad, sin aumentar el riesgo de mortalidad en ambos grupos. (14,15,16,17,18,19,20,21,22,23*).

La observación estrecha del recién nacido buscando datos como distermia, rechazo al alimento, presencia de residuo, distensión abdominal, malestar general, así como la realización de estudios tales como biometría hemática con cuenta plaquetaria, velocidad de microsedimentación globular, que en forma temprana proveen al clínico de datos para fundamentar la sospecha de sepsis y permitan iniciar terapéutica antimicrobiana sin riesgo mayor para el paciente.

3. O B J E T I V O S

Demostrar que el uso de antibióticos profilácticos disminuye la frecuencia de sepsis en recién nacidos potencialmente infectados y que por medio de la clínica y de laboratorio, es posible reconocer tempranamente aquellos recién nacidos potencialmente infectados en los cuales el uso de antibióticos (dicloxacilina-gentamicina) se encuentra indicado, evitando el manejo de éstos, de manera empírica e irracional.

4. H I P O T E S I S

Hipótesis alterna. El uso de antibióticos profilácticos disminuye la frecuencia de sepsis en recién nacidos potencialmente infectados.

Hipótesis nula. El uso de antibióticos profilácticos no influye en la frecuencia de sepsis en los recién nacidos potencialmente infectados, o las diferencias son dadas por azar.

5. M A T E R I A L Y M E T O D O S

El estudio se realizó a todos los pacientes que ingresaron a la sala de Cuidados Intensivos Neonatales del Instituto Nacional de Pediatría con el diagnóstico clínico de Recién Nacido Potencialmente infectado en un periodo de 6 meses.

Se incluyó a todo recién nacido menor de 5 días de vida extrauterina, con uno o más de los siguientes criterios:

- a) Antecedente de ruptura de membranas mayor de 12 horas,
- b) Parto atendido sin asepsia (fortuito o no),
- c) Datos de corioamniotitis,
- d) Fiebre en la madre 72 horas previas al nacimiento,
- e) Antecedentes de cateterismo umbilical,

- f) Antecedente de exsanguinotransfusión;
- h) Ausencia de signos de sepsis (mal estado general, fiebre, residuo gástrico, etc)

Los anteriores criterios no deben de tener datos sugestivos de sepsis como leucopenia menor de 5000, leucocitosis mayor de 25000, plaquetopenia menor de 50000 y velocidad de sedimentación globular mayor de 16 mm/hr

a) Se excluyeron todos los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico previo a su ingreso a este Instituto.

b) Los pacientes que en su evaluación inicial tuvieron dos o más de los siguientes datos: Leucopenia <5000, leucocitosis >25 000, plaquetopenia <50 000 y velocidad de sedimentación globular mayor de 16 mm/hr.

c) Malformaciones que implicaron apertura de barreras muco-cutáneas (mielomeningocele roto, epidermolisis bulosa).

d) Patología asociada severa, no infecciosa, que puso en peligro la vida (cardiopatías congénitas complejas, enfermedad isquémico-intestinal, enfermedad severa por membranas hialinas, etc).

e) Los pacientes sometidos a procedimientos clinico-terapéuticos invasivos, que aumentaron el riesgo de infección, no mencionados en criterios de inclusión, como intervenciones quirúrgicas, cateterismo cardiaco, etc.

a) Para análisis de mortalidad, se eliminaron a los pacientes que fallecieron antes del quinto día de estudio por causas no infecciosas y a los pacientes sometidos a procedimientos clinico-terapéuticos invasivos, que aumentaron el riesgo de infección, durante el tiempo

que duró el estudio.

b. Diseño experimental y metodología

1. El estudio se realizó a todos los pacientes que ingresaron a la sala de Neonatología, del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre el 15 de septiembre de 1991 y el 31 de enero de 1992, y que reunieron los requisitos ya mencionados.

2. Los investigadores solicitaron la autorización y firma de carta de consentimiento informado a los Padres y tutores.

3. Se asignó al paciente el grupo de estudio correspondiente en forma aleatoria.

4. Se tomó al ingreso hemocultivo y cada 24 horas por 5 días consecutivos determinación leucocitaria, microsedimentación globular y cuenta plaquetaria.

5. Al grupo A se le asignó tratamiento a base de dicloxacilina y amikacina a las dosis convencionales establecidas y al grupo B de control sin antibióticos.

6. Al grupo de pacientes en los cuales se detectó cultivo positivo dentro de las primeras 72 horas, y/o datos clínico-laboratoriales indicativos de sepsis, se les instituyó esquema antibiótico idéntico al grupo A.

7. Análisis estadísticos. Para contrastar los dos grupos se aplicó la prueba de X^2 de proporciones para muestras independientes, estableciendo límites de confianza con p igual o menor de 0.05 aceptamos la hipótesis alterna y se rechazó la nula y si la p fué mayor de 0.05 se aceptó la hipótesis nula y se rechazó la hipótesis alterna.

R E S U L T A D O S

Se estudiaron 30 niños potencialmente infectados, de los cuales 19 eran del sexo masculino y 11 del femenino. La edad gestacional varió de 29 a 42 semanas. De estos, 15 niños recibieron antibióticos profilácticos y los otros 15 no, siendo asignados al azar cada grupo. La edad gestacional promedio del grupo tratado fue de 35.6 semanas y del grupo sin antibióticos de 38.5, lo que dio una diferencia altamente significativa ($\chi^2 p = 9.6, p = 0.001$).

Para valorar que no hubiera diferencias entre los grupos debidas a otros factores, se analizaron las siguientes variables.

Troficidad: Se compararon los niños hipotróficos con los no hipotróficos y se observó que no hubieron diferencias entre los 2 grupos ($\chi^2 = 1.22, p = 0.26$).

Peso: Con relación a esta variable si se encontraron diferencias significativas, ya que los niños de mayor peso se encontraron en el grupo que no recibió antibióticos (t de student = 2.25, $p = 0.03$).

Uso de cateteres: En 22 niños se colocaron cateter venoso central, al analizar esta variable, tampoco se encontró diferencias entre los 2 grupos ($\chi^2 = .68, p = 0.4$).

Sexo: No existió diferencias por sexo entre los 2 grupos ($\chi^2 = .14, p = 0.70$).

Ventilación asistida: Sólo 2 niños recibieron ventilación asistida, se compararon los 2 grupos en relación al uso de ventiladores, sin encontrarse diferencias ($\chi^2 = 2.14, p = 0.14$).

Ruptura de membranas: 7 niños tuvieron el antecedente de ruptura de membranas, sin diferencias entre los 2 grupos analizados ($\chi^2 = 1.6$, $p = 0.19$).

Exsanguinotransfusión: Se realizaron 21 exsanguinotransfusiones sin embargo, tampoco hubieron diferencias entre los 2 grupos de estudio ($\chi^2 = 1.42$, $p = 0.23$).

En relación a la hipótesis de trabajo, sólo 2 niños desarrollaron septicemia, los cuales correspondieron al grupo que no recibió antibióticos. Al comparar entre los grupos del estudio, no hubo diferencias significativas ($\chi^2 p = 0.44$, $p = 0.5$).

Para analizar si los 2 casos de sepsis se habían asociado a algún factor de riesgo en especial, se analizó la presencia o no de septicemia con los siguientes:

Uso de cateteres: No se encontró diferencias entre los 2 grupos ($\chi^2 = 0.77$, $p=0.37$)

Prematurez: Tampoco se encontró diferencias entre los niños que presentaron sepsis y el grado de prematurez ($\chi^2 = 1.07$, $p = 0.3$).

sexo: En cuanto a esta variable, tampoco se encontró diferencias significativas ($\chi^2 = .14$, $p = 0.70$).

Exsanguinotransfusión: No se encontró diferencia entre los niños que presentaron sepsis, al compararlas con las exsanguinotransfusiones ($\chi^2 = 1.24$, $p = 0.26$).

Ventilación asistida: Los 2 niños que requirieron ventilación se encontraron en el grupo que no presentó septicemia ($\chi^2 = .15$, $p = 0.69$)

Ruptura de membranas: Al analizar esta variable, correlacionándola con sepsis no se encontraron diferencias estadísticas ($r^2 = .65$, $p = 0.42$).

**RECIEN NACIDO POTENCIALMENTE INFECTADO
VALOR ESTADISTICO CON Y SIN ANTIBIOTICO**

<u>VARIABLE</u>	<u>VALOR ESTADISTICO</u>
TROFICIDAD	$\chi^2 = 1.22$ $p = 0.26$ (ns)
EDAD GESTACIONAL	$\chi^2 p = 9.6$ $p = 0.001$ (s)
PESO	t Student = 2.25 $p = 0.03$ (s)
SEXO	$\chi^2 = 0.14$ $p = 0.70$ (ns)
VENTILACION ASISTIDA	$\chi^2 = 1.6$ $p = 0.14$ (ns)
RUPTURA DE MEMBRANAS	$\chi^2 = 1.6$ $p = 0.19$ (ns)
EXSANGUINOTRANSFUSION	$\chi^2 = 1.42$ $p = 0.23$ (ns)
SEPSIS	$\chi^2 p = 0.44$ $p = 0.5$

**RECIEN NACIDO POTENCIALMENTE INFECTADO
VALOR ESTADISTICO CON Y SIN SEPSIS**

<u>VARIABLE</u>	<u>VALOR ESTADISTICO</u>
USO DE CATETERES	x2 = 0.77 p = 0.37 (ns)
PREMATUREZ	x2 = 1.07 p = 0.3 (ns)
SEXO	x2 = 0.14 p = 0.70 (ns)
EXSANGUINOTRANSFUSION	x2 = 1.24 p = 0.26 (ns)
VENTILACION ASISTIDA	x2 = 0.15 p = 0.69 (ns)
RUPTURA DE MEMBRANAS	x2 = 0.65 p = 0.42 (ns)

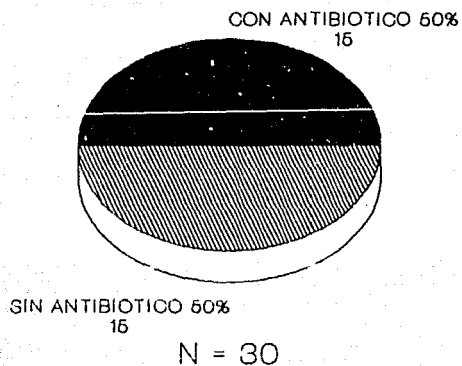
NEONATOLOGIA INP 1993.

RECIEN NACIDO POTENCIALMENTE INFECTADO EDAD GESTACIONAL

	<u><32 SEM</u>	<u>32-37 SEM</u>	<u>37-42 SEM</u>	<u>> 42 SEM</u>
ANTIBIOT	3	6	6	0
SIN ANTI BIOT	0	1	13	1

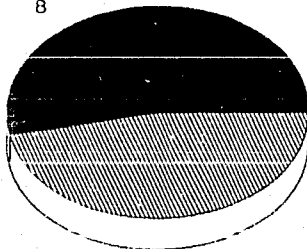
NEONATOLOGIA INP 1993.

RECEN NACIDO POTENCIALMENTE INFECTADO DISTRIBUCION DE POBLACION



RECIEN NACIDO POTENCIALMENTE INFECTADO CON ANTIBIOTICO.CRECIMIENTO IN UTERO

HIPOTROFICOS 53%
8

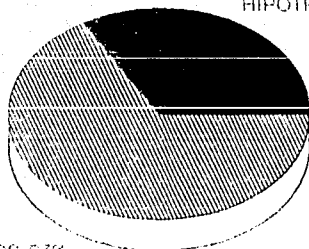


NO HIPOTROFICOS 47%
7

N=15

RECIEN NACIDO POTENCIALMENTE INFECTADO SIN ANTIBIOTICO.CRECIMIENTO IN UTERO

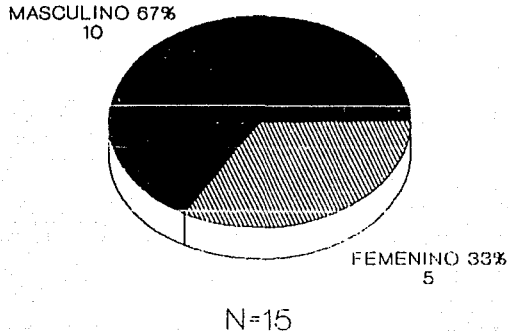
HIPOTROFICOS 33%
5



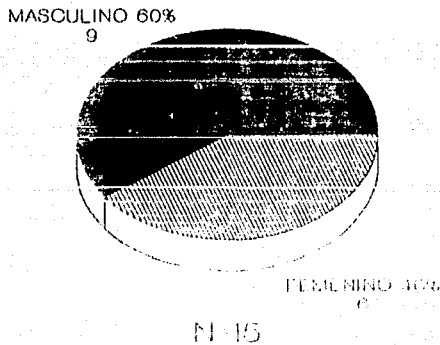
NO HIPOTROFICOS 67%
10

N=15

RECIENTE NACIDO POTENCIALMENTE INFECTADO ANTIBIOTICO. DISTRIBUCION POR SEXO

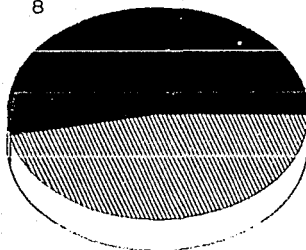


RECIENTE NACIDO POTENCIALMENTE INFECTADO SIN ANTIBIOTICO. DISTRIBUCION POR SEXO



RECIEN NACIDO POTENCIALMENTE INFECTADO CON ANTIBIOTICO.PROCEDIMIENTOS INVASIVOS

EXSANG TRANS 53%
8

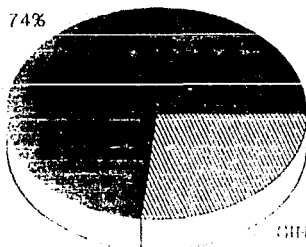


SIN EXSANG TRANS 47%
7

N=15

RECIEN NACIDO POTENCIALMENTE INFECTADO SIN ANTIBIOTICO.PROCEDIMIENTOS INVASIVOS

EXSANG TRANS 74%
11



SIN EXSANG TRANS 26%
4

N=15

DISCUSION

El objetivo de nuestro trabajo fue determinar si está justificado el uso de antibioticos profilácticos (dicloxacilina-gentamicina) en recién nacidos potencialmente infectados como esta propuesto en la literatura por diversos autores (1,7,12,14,17.18,25).

En nuestro grupo de estudio, se incluyeron 30 niños asignándolos al azar a manejo con antimicrobianos o a grupo control; sólo detectamos septicemia en dos casos y estos correspondieron a los del grupo manejados sin antibióticos (0/15 vs 2/15); aunque en apariencia esto podría justificar el uso de antibióticos profilácticos como norma, cuando se realizó el análisis estadístico correspondiente NO SE ENCONTRO diferencias significativas en la incidencia de septicemia en ambos grupos ($X^2p= 0.44$, $p= 0.5$).

Lo anterior establece una diferencia en relación a lo referido en la literatura. En nuestro medio Ochoa y cols. (11), en estudio retrospectivo refieren 21 casos de sepsis en 136 niños estudiados (0.15) a pesar de que todo el grupo fue tratado con antibióticos profilácticos. En nuestro trabajo no se encontró sepsis en el grupo tratado con antibióticos y solamente existieron 2/15 (0.13) en el grupo control, sin embargo, dado que no encontramos diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos, pensamos que hasta el momento no hay justificación para el uso de antimicrobianos.

Se asociacon aumento de frecuencia la presentación de procesos sépticos en recién nacidos que se manipularon en forma invasiva, ya sea para vigilancia o para su tratamiento. Estos factores incluyeron todos aquellos procedimientos que rompen con las barreras mucocutáneas, particularmente aquellos que ingresan directamente al

torrente sanguíneo como son: el uso de catéteres (1,2,3,14,15,24,25), ventilación asistida (14,15,24,25) y exsanguinotransfusión (24,25). Cuando analizamos el uso de éstos procedimientos en el grupo con antibióticos y en el grupo control, tampoco encontramos diferencias ($p= 0.4$, $p=0.14$ y $p= 0.23$ respectivamente).

La única diferencia entre los dos grupos de estudio, consistió en una edad gestacional considerablemente menor en el grupo tratado con antibióticos con un promedio de 35.6 semanas de edad gestacional vs. 38.5 del grupo control, lo que dió una diferencia altamente significativa ($p= 0.001$). Por lo anterior nosotros hubiéramos esperado una mayor incidencia de septicemia ya sean de origen bacteriano o micótico en prematuros con manejo invasivo y antibióticos de amplio espectro dado su inmadurez e inexperiencia inmunológica como lo refiere la literatura (3, 5, 7, 11, 14, 24, 25). Entonces, llama la atención que los procesos sépticos se presentaron en el grupo de mayor edad gestacional (38.5 SEG), que coincidentemente corresponde al grupo de manejo sin antibióticos, lo cual nos puede sugerir que el uso de antibióticos profilácticos pudo proteger al grupo de prematuros; así tampoco podemos justificar el que se elimine el uso profiláctico de antibióticos.

Para tratar de afirmar lo anteriormente propuesto, se analizó el grupo como un todo (30 pacientes), ésto para buscar la asociación de factores de riesgo en especial en los niños que desarrollaron procesos sépticos. De 22 niños con catéter, 2 desarrollaron sepsis y de 8 niños sin catéter, ninguno desarrollo sepsis ($p= 0.37$). Tampoco se encontró diferencia estadísticamente significativa entre presencia de sepsis y exsanguinotransfusión ($p= 0.26$).

De los 30 niños solamente 2 requirieron ventilación mecánica y estos se encontraron en el grupo que no presentó septicemia ($p= 0.69$). Tampoco existió diferencia entre el número de recién nacidos masculinos y septicemia ($p= 0.70$).

Aunque existe numerosos reportes acerca de la asociación de inmadurez y septicemia (1,2,3,5,11,12,14,15), cuando nosotros analizamos la presencia de esta asociación en nuestro grupos de estudio, no encontramos diferencia estadísticamente significativa entre recién nacidos inmaduros y de término ($p= 0.30$). Para fines prácticos no hay controversia, dado las características inmunológicas del prematuro, el ambiente nosocomial y los procedimientos invasivos a que son sometidos, por lo anterior llama la atención la no asociación entre prematuridad y sepsis encontrada en nuestro grupo, ésta pudiera ser explicada por la utilidad del uso profiláctico de antibióticos a la que fué sometido este grupo.

CONCLUSIONES

1. No existió diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de septicemia entre los dos grupos de niños potencialmente infectados con o sin tratamiento.
2. En 30 niños potencialmente infectados sólo existieron 2 casos de septicemia sin mortalidad y sin secuelas.
3. Los procesos sépticos se presentaron en el grupo no tratado.
4. La prematuridad con antibióticos profilácticos no representó mayor riesgo de sepsis.

5. El resultado anterior puede representar una justificación para el uso de antibióticos profilácticos en prematuros potencialmente infectados.
6. Se requieren de estudios más extensos para definir conductas en relación a terapéutica antimicrobiana profiláctica en niños de término.

7. REFERENCIAS

1. Sandoval MO, Bracamontes MG, Palacios SE, Jiménez RD, et al El recién nacido potencialmente infectado. Bol. Med. Hosp. Inf. Mex. 1979; 36:23-32
2. Mehrotra N, Kumar A, Chansoria W, Kaul KK Neonatal sepsis: correlation of maternal and neonatal factors to positive bacterial cultures. Ind Pediatr. 1985;22:275-80
3. Mishra JN, Rai MG, Chakraborty S, Prasad S Study of neonatal septicemia. Ind Pediatr. 1985;22:281-85
4. Wilson MG, Armstrong DH, Boak RA Prolongated rupture of fetal membranes: effect on the newborn infant. Am J Dis Child. 1964;107:138
5. Benirschke K Routes and types of infection in the fetus and the new born. Am J Dis Child. 1969;99:714
6. Ceriani JM Ruptura prolongada de membranas: efectos sobre el recién nacido. Bol Med Hos Inf Mex. 1972;29:6
7. López GR Ruptura prematura de membranas y corioamnionitis Conceptos actuales en infectología perinatal. 2a. Ed. México: Fco. Manuel Cervantes, 1988:235-48
8. Fayez JA, Hasan AA, Jonas HS, et al. Management of premature rupture of the membranes. Obstet Gynecol. 1978; 52:17

9. Berkowitz RL, Hider EL, Freedman RM, et al Results of a management protocol for premature rupture of the membranes. Obstet Gynecol. 1982;60:271

10. Karitsky D, Kampmann B, Gauchel FD Sepsis in the newborn and bacterial infection in the newborn: manifestations and course under early antibiotic treatment. Geburtsh. U. Frauenheilk. 1986; 46:37-41

11. Ochoa HE, Valencia G, Sosa MC El recién nacido potencialmente infectado: Evaluación de factores de riesgo. Acta Pediátrica de México. 1990; (11) 1:45-51

12. Karpuch J, Goldeberg M, Mohelet D Neonatal Bacteremia. Isr Med Sci. 1983; 19:963-66

13. El Radhi AS, Jaward M, Mansor N, et al Sepsis and hypothermia in the newborn infant: value of gastric aspirate examination. J. Pediatr. 1983;103:300-02

14. Feigin RD, Shearer WT Opportunistic infection in children. J. Pediatr. 1975; 87 (4):507-14

15. Goldmann DA, Leclair J, Macone A Bacterial colonization of neonates admitted to an intensive care environment. J. Pediatr. 1978; 93(2):288-93

16. Gardner P, Carles D Infections acquired in a pediatric hospital. J. Pediatr. 1972; 81(6):1205-10

17. Dahlgren JG, Anderson ET, Hewitt WL Gentamicin blood levels: a guide to nephrotoxicity. Antimicrob. Agents Chemoter. 1975; 8:58-62
18. Flint LM, Gott J, Short L, Richardson D Polk HC Serum level monitoring of aminoglycoside antibiotics. Arch. Surg. 1985;120:99-102
19. Gamba G, Arizpe D, Ferral H, Contreras AM, Cortes J. Mendoza A, Male R, Viniegra L, Peña JC Amikacine nephrotoxicity: incidence, clinical course, and risk factor. A prospective study in a teaching hospital. Rev. Invest. Clin. 1988;40:135-40
20. Lietman PS, Smith CR Aminoglycoside nephrotoxicity in humans. Rev Infect. Dis. 1983; 5(2):S284-93
21. Moore RD, Smith CR, Lipsky ED, Mellitis ED, Lietman PS. Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. Ann. Intern. Med. 1984;100:352-57
22. Sawyers CL, Moore RD, Lerner SA, Smith CR A model for predicting nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. J. Infect. Dis. 1986;153:1062-68
23. Cano A Ototoxicidad de los aminoglucosidos. Criterios Pediátricos. 1986;12(2):45-6
24. Nelson JD, Richardson J, Shelton S The significance of bacteremia with exchange transfusions. J Pediatr 1965;66(2):292-9