

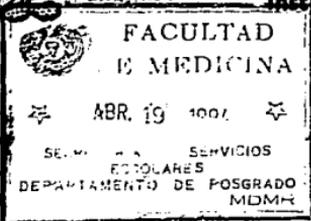
11237



Universidad Nacional Autónoma de México 49

Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado e Investigación
Secretaría de Salud
Instituto Nacional de Pediatría

Reje.



**ANTECEDENTES PERINATALES Y ETIOLOGIA EN
NEUMONIA NEONATAL**

TRABAJO DE INVESTIGACION

Que presentan:

DRA. AILEMA GARCIA MARTINEZ

Y

DRA. RUTH CERINO JAVIER

Para obtener el Diploma de Especialista en:

PEDIATRIA MEDICA



INP

México, D. F.

1994

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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.

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

ANTECEDENTES PERINATALES Y ETIOLOGIA
EN NEUMONIA NEONATAL

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTAN :

DRA. AILEMA GARCIA MARTINEZ

Y

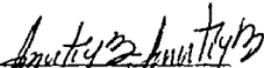
DRA. RUTH CERINO JAVIER

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN :

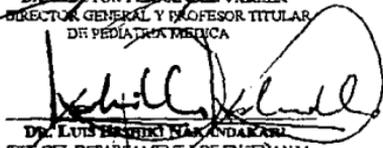
PEDIATRIA MEDICA



DR. HECTOR FERNANDEZ VARELA
DIRECTOR GENERAL Y PROFESOR TITULAR
DE PEDIATRIA MEDICA



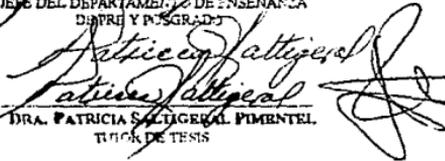
DR. RIGOBERTO MARTINEZ BENAVIDES
SUBDIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA



DR. LUIS ENRIQUE MACANDAKARÍ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA
DE PEDIATRIA Y POSGRADO



DR. NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDANA
JEFE DEL SERVICIO DE INFECTOLOGIA
PEDIATRICA



DRA. PATRICIA SALAZAR PIMENTEL
TUTOR DE TESIS



ING. JOSÉ LUIS PABLOS MACH
ASESOR EN INVESTIGACION

**ANTECEDENTES PERINATALES Y ETIOLOGIA
EN NEUMONIA NEONATAL**

AUTORES:

DRA. AILEMA GARCIA MARTINEZ.

MEDICO RESIDENTE 3ER. AÑO DE PEDIATRIA MEDICA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.

DRA. RUTH CERINO JAVIER.

MEDICO RESIDENTE 3ER. AÑO DE PEDIATRIA MEDICA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.

DRA. PATRICIA SALTIGERAL PIMENTEL.

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGIA NEONATAL DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA Y TUTOR DE TESIS.

**ANTECEDENTES PERINATALES Y ETIOLOGIA
EN NEUMONIA NEONATAL**

COLABORADORES:

DR. JOSE LUIS CASTAÑEDA NARVAEZ.

JEFE DE LABORATORIO DE VIROLOGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.

QFB. NATIVIDAD NAVARRETE DELGADILLO.

LABORATORIO DE VIROLOGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.

QFB. MARIA DEL REFUGIO PEDROZA VARGAS.

LABORATORIO DE BACTERIOLOGIA CLINICA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.

QFB. PATRICIA ARZATE BARBOSA.

LABORATORIO DE BACTERIOLOGIA CLINICA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.

RESUMEN

La Neumonía Neonatal representa todavía una causa importante de morbi-mortalidad. Los agentes etiológicos están en relación a la prevalencia de factores perinatales predisponentes, y el período en el que el neonato adquiere la enfermedad. Hasta el momento el diagnóstico etiológico de este padecimiento continúa siendo difícil, debido a que no se cuenta en forma rutinaria con exámenes microbiológicos e inmunológicos para este fin.

Se realizó un estudio prospectivo, en el que se incluyeron a 25 casos que reunían los criterios de Neumonía Neonatal, de 167 pacientes que ingresaron al servicio de Infectología Neonatal del Instituto Nacional de Pediatría (INP), de Febrero de 1993 a Enero de 1994. Se realizó Historia clínica completa, y estudios microbiológicos e inmunológicos para conocer los agentes etiológicos; y determinar si existe asociación entre los factores perinatales predisponentes y los agentes etiológicos encontrados.

Se consideraron 3 casos (12%) de Neumonía Congénita o Intrauterina, 22 (88%) de Neumonía posnatal: 10 casos (40%) de adquisición comunitaria y 12 (48%) de adquisición intrahospitalaria. A semejanza de otros estudios no se logró identificar el agente etiológico en un 40% de los casos, correspondiendo a este grupo los casos de Neumonía Congénita o Intrauterina. En los casos de Neumonía posnatal, se encontró una mayor incidencia de bacilos gram negativos (59% de los casos), de éstos el más frecuente fue Klebsiella pneumoniae (27.2%). Hubo sólo 2 casos con etiología viral, 1 caso de neumonía comunitaria por Parainfluenza I, y un caso de neumonía intrahospitalaria por Influenza A. Y dos casos de neumonías intrahospitalarias con ELISA positivo para Chlamydia, 1 caso con coexistencia de pneumonitis por este agente, y otro con colonización nasofaríngea.

No se pudo establecer correlación con los antecedentes perinatales y neumonía de adquisición temprana. Sólo se encontró correlación de factores predisponentes como hospitalización >72hrs, cateterización y asistencia ventilatoria y Neumonía posnatal de adquisición intrahospitalaria.

Palabras clave: Neumonía Neonatal, Agente Etiológico, Factores Perinatales Predisponentes.

ABSTRACT

The Neonatal Pneumonia represents an important cause of morbi-mortality. The etiologic agents are related to the prevalence of the predisponent perinatal factors and the period when the neonate gets the disease. Until now, the etiologic diagnosis of this disease is difficult, due to the lack of microbiologic and immunologic routine tests.

We carried out a prospective study of 25 subjects with Neonatal pneumonia, from 167 subjects who were admitted to the Neonatal Infectology Service of the Instituto Nacional de Pediatría (INP), during the period from February 1, 1993, to January 31, 1994. We performed case history, and microbiologic and immunologic tests, in order to find out the etiologic agents, and to determined if there was an association between predisponent perinatal factors and the etiologic agents found.

Results: there were 3 cases (12%) of Congenital or Intrauterine Pneumonia, 22 cases (88%) of Postnatal Pneumonia: 10 (40%) communitary and 12 (48%) nosocomial. Like in other studies, we couldn't identify the etiologic agent in 40% of the cases. We found great incidence of Gram-negative bacilli (59%) in postnatal pneumonia, of this the most frequently found was Klebsiella pneumoniae (27.2%). There were only 2 cases of viral aetiology (one case of communitary pneumonia due to Parainfluenza I, and one case of nosocomial pneumonia due to Influenza A). Two nosocomial pneumonias had positive ELISA to Chlamydia (one case with coexistent pneumonitis due to this agent, and another with nasopharyngeal colonisation).

We only found correlation of the predisposing factors like hospitalisation >72 hrs, intravascular catheters and ventilatory assistance, and postnatal nosocomial pneumonia.

Key words: Neonatal Pnuemonia, Etiologic Agent, Predisponent Perinatal Factors.

INTRODUCCION

Para facilitar la comprensión y conocimiento de los agentes etiológicos de la neumonía neonatal, ésta se clasifica de acuerdo al período en se adquirió la infección, en: Neumonía Congénita, se adquiere por vía hematógena-transplacentaria, habitualmente es parte de una infección sistémica. Frecuentemente se trata de mortinatos o de recién nacidos con manifestaciones sistémicas graves que mueren en las primeras horas de vida extrauterina.

La neumonía intrauterina se asocia la mayoría de las veces a infección del líquido amniótico por ruptura prematura de membranas y/o infección genitourinaria materna, los datos clínicos se presentan dentro de las primeras horas de vida con un comportamiento similar a la forma anterior, siendo difícil en algunos casos diferenciarlos, de manera que muchos autores las consideran indistintamente.

La neumonía adquirida transparto se asocia a ruptura prematura de membranas y asfíxia perinatal con aspiración de secreciones vaginales o líquido amniótico infectado durante el paso del producto por el canal del parto, las manifestaciones clínicas se presentan en los primeros días del nacimiento.

De acuerdo a la forma en que se adquirió la neumonía neonatal, varían los agentes etiológicos.

En la congénita los agentes predominantes son los virus citomegalovirus, herpes, rubéola; bacterias como Listeria monocytogenes, enterobacterias, Mycobacterium tuberculosis, Treponema pallidum; y parásitos como Toxoplasma gondii, etc. En las formas intrauterinas y adquirida transparto, predominan microorganismos colonizadores o causantes de infección de la vía genital materna, es el caso de enterobacterias, Streptococcus del grupo B, Listeria monocytogenes, Chlamydia trachomatis y Ureaplasma urealyticum, entre otros. En la neumonía posnatal adquirida en el nosocomio lo gérmenes más frecuentes son los que colonizan al personal y equipos y ambiente hospitalario, como Staphylococcus aureus, enterobacterias, Pseudomonas aeruginosa y algunos virus. Cuando la infección se adquiere en la comunidad los agentes más comunes son virales además de bacterias como Streptococcus pneumoniae.

Algunos de los gérmenes mencionados a pesar de que son señalados con frecuencia en países desarrollados, en nuestro medio tienen poca incidencia como causa de infección neonatal. Esto se debe muy probablemente a que no se buscan de manera intencionada o no se cuenta con las técnicas microbiológicas adecuadas para su detección en todos los sitios donde se maneja esta patología, tal es el caso de Listeria monocytogenes, Streptococcus del grupo B, Chlamydia trachomatis y Ureaplasma urealyticum.

En nuestro medio son pocos los estudios que se han realizado al respecto, existe un reporte del Instituto Nacional de Perinatología (INPer) de Palacios Saucedo y colaboradores, en el que de 42 casos con neumonía neonatal se identificó el agente etiológico en 25 de los pacientes, encontrando gérmenes considerados como poco frecuentes, entre ellos Chlamydia trachomatis (16%), enterobacterias (12%), Staphylococcus sp. (12%), Streptococcus del grupo B (7%), Ureaplasma urealyticum (5%), y sin diagnóstico etiológico 40%.

El diagnóstico etiológico de neumonía neonatal es difícil, debido a que no se cuenta en forma rutinaria con los exámenes de laboratorio microbiológicos e inmunológicos que se requieren para este fin, por lo tanto se realiza el diagnóstico en forma imprecisa, siendo los datos más importantes los obtenidos de la historia clínica y de la exploración física del neonato, exámenes de laboratorio inespecíficos como presencia de leucocitosis, leucopenia, relación bandas/neutrófilos anormal, plaquetopenia, velocidad de sedimentación globular acelerada, y por último, de los hallazgos radiológicos en la placa de tórax los cuales también pueden ser muy variables dependiendo del agente etiológico, de la duración del proceso infeccioso al momento del estudio, de la presencia de patología pulmonar no infecciosa asociada y de la respuesta inmune del neonato.

De cualquier manera, la evidencia etiológica presuntiva es usualmente suficiente para iniciar el tratamiento antimicrobiano.

La justificación del presente estudio, es que la neumonía neonatal ocupa el segundo lugar en ingreso a la sala de Infectología Neonatal del INP, constituyendo todavía una causa importante de morbi-mortalidad. No hay estudios suficientes que nos especifiquen los agentes etiológicos más frecuentes de esta entidad en nuestro medio, sólo se cuenta con los estudios que se realizaron en el INPer, no obstante es difícil extrapolar los resultados a la población general ya que sólo atiende embarazos de alto riesgo.

MATERIAL Y METODOS.

Se realizó un estudio prospectivo, en el que se incluyeron 25 pacientes de 0 a 60 días de edad, que ingresaron al servicio de Infectología Neonatal del Instituto Nacional de Pediatría (INP), de Febrero de 1993 a Enero de 1994. Los criterios de inclusión fueron: 1. Factores de riesgo perinatal o posnatal para infección fetal o neonatal, 2. Signos respiratorios sugestivos de neumonía, 3. Radiografía de tórax sugestiva de neumonía, 4. Parámetros hematológicos sugestivos de proceso infeccioso. Requiriendo cumplir tres de los cuatro criterios.

De acuerdo al momento de adquisición de la infección por el producto de la gestación, se clasificaron los casos de neumonía de la forma siguiente: a) Neumonía congénita. Aquella que se adquiere por vía hematogena-transplacentaria, que habitualmente es parte de una infección sistémica, tratándose frecuentemente de mortinatos o recién nacidos con manifestaciones sistémicas graves. b) Neumonía intrauterina. Aquella que se asocia la mayoría de las veces a infección del líquido amniótico por ruptura de membranas y/o infección genitourinaria materna, con presentación de los datos clínicos dentro de las primeras horas de vida con un comportamiento similar a la anterior. c) Neumonía adquirida transparto. Es aquella que se asocia a ruptura prematura de membranas y asfixia perinatal con aspiración de secreciones vaginales o líquido amniótico infectado durante el paso del producto por el canal del parto, las manifestaciones se presentan en los primeros días del nacimiento. d) Neumonía adquirida después del nacimiento. Se puede adquirir tanto en la comunidad como en el hospital, las manifestaciones clínicas inician después del 7mo día de vida.

A todos los pacientes se les realizó evaluación clínica, analizando los siguientes puntos: 1.-Factores de riesgo perinatal o posnatal para infección fetal o neonatal, a) Ruptura prematura de membranas (RPM) considerándose la salida transvaginal de líquido amniótico mayor o igual de 8 hrs., b) sospecha de corioamnioitis en caso de fiebre materna o presencia de líquido amniótico fétido, c) Asfixia moderada a severa de acuerdo a la calificación de Apgar al nacimiento de 3-4 y de 0-2 respectivamente, d) muertes fetales o neonatales previas, e) hospitalización del recién nacido en una unidad de terapia intensiva, cateterización venosa o arterial previa, intubación endotraqueal previa, asistencia ventilatoria. 2.-Signos respiratorios sugestivos de neumonía como

taquipnea, apnea, aleteo nasal, tiro intercostal o xifoideo, quejido respiratorio, disociación toracoabdominal, estertores broncoalveolares, cianosis, tos, distermias , etc.

Así mismo se realizó una evaluación radiológica, considerándose sugestiva de neumonía cualquiera de las siguientes imágenes: consolidación lobar o segmentaria con broncograma aéreo, infiltrado bronconeumónico reticulonodular o intersticial, sobredistensión pulmonar.

Una evaluación hematológica, tomándose como sugestivos de proceso infeccioso los siguientes parámetros: 1.-Leucocitosis, cifra única mayor de 25,000/mm³ ó el incremento importante en dos o más determinaciones seriadas, 2.-Leucopenia, cifra única menor de 5,000/mm³ ó disminución importante en 2 ó más determinaciones seriadas, 3.-Relación banda/neutrófilo anormal, mayor de 0.20, 4.-plaquetopenia cifra menor de 100,000/mm³, 5.-Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) acelerada mayor de 10 mm/hr.

Evaluación microbiológica, para lo cual se realizaron: 1.-Hemocultivo en el medio de Ruiz Castañeda, 2.- Cultivo de Líquido Cefalorraquídeo sólo en los pacientes con datos de infección sistémica, 3.-Cultivos de otros sitios o líquidos corporales en caso necesario, 4.-Aspirado bronquial previa intubación endotraqueal para la toma de éste, y en caso de estar el paciente con asistencia ventilatoria se tomó dentro de las primeras 72 horas postintubación (para evitar colonización por flora patógena); bajo técnica estéril se coloca sonda de alimentación N° 32 conectada a un frasco trampa estéril y éste a su vez al equipo de succión, se introdujo la sonda a través de la cánula endotraqueal para la toma de la muestra y en caso de ser negativo se realizó lavado bronquial con 0.5 cc. de solución fisiológica o salina al 0.9%. 4.- Detección de antígeno de Chlamydia trachomatis de exudado faríngeo y aspirado bronquial por la técnica de ELISA y en caso de datos clínicos de conjuntivitis se tomó muestra de raspado conjuntival, 5.-Determinación de anticuerpos IgG (muestras pareadas) por fijación de complemento para virus influenza, parainfluenza, sincicial respiratorio y adenovirus, así como para Mycoplasma y Ureaplasma. 6.-Se realizaron determinaciones de anticuerpos IgG (muestras pareadas) o IgM con técnica de ELISA para rubéola, citomegalovirus y herpes, así como RPR para Treponema pallidum, principalmente en los casos de neumonía congénita o intrauterina.

Se catalogó como agente etiológico definitivo, cuando se contaba con cuadro clínico-hemato-radiológico de neumonía, con aspirado bronquial positivo y la presencia

del mismo germen aislado de algún otro sitio considerado normalmente estéril, o en los casos positivos por la técnica de fijación de complemento para virus y Micoplasmas o por ELISA para Chlamydia. Se consideró el agente etiológico como probable cuando se aisló sólo en aspirado bronquial, y con otros cultivos negativos.

Se realizó un análisis descriptivo de media y error estándar. Para las variables categorizadas se efectuó un análisis bivariado de frecuencias.

Se autorizó el estudio en todos los pacientes por parte del familiar o tutor mediante firma de carta de consentimiento.

RESULTADOS

De Febrero de 1993 a Enero de 1994 ingresaron 167 recién nacidos al servicio de Infectología Neonatal del INP, de los cuales 23 tuvieron criterios clínico-hemato-radiológicos de Neumonía, 2 de los pacientes presentaron 2 episodios de Neumonía por lo que se consideraron en total 25 casos y fueron incluidos para el análisis, no se encontró diferencia significativa en relación al sexo, 14 (56%) correspondieron al sexo masculino y 11(44%) al femenino, con una relación por sexo de 1:0.78. Dentro de éstos se incluyeron 7 lactantes menores con edades de 29-60 días (media de 41 días) ya que se consideró que los gérmenes que afectan a este grupo de edad son similares a los del período neonatal, y algunos de éstos eran pacientes que ya se encontraban hospitalizados en el Servicio de Infectología Neonatal y que posteriormente desarrollaron un proceso neumónico que se consideró de adquisición intrahospitalaria.

En relación al tiempo de presentación de las manifestaciones sugestivas de Neumonía 3 de 25(12%) se consideraron como de adquisición Congénita o Intrauterina con edad de aparición de 0, 1 y 2 días, los 22 casos restantes (88%) se consideraron de adquisición Posnatal y de éstos 10(40%) de adquisición Comunitaria con una media de edad de 23.7 días al inicio de las manifestaciones clínicas (rango de 9-32 días), en 12 pacientes (48%) la neumonía se clasificó como de adquisición Intrahospitalaria con una edad media de presentación de 26.5 días (rango de 9-60 días). TABLA I.

TABLA I. CORRELACION EDAD PROMEDIO CON TIPO DE NEUMONIA NEONATAL.

| TIPO DE NEUMONIA | N° CASOS | EDAD PROMEDIO (DÍAS) | ERROR ESTANDAR |
|------------------|----------|----------------------|----------------|
| CONGENITA | 3 | 1 | 0.57 |
| NOSOCOMIAL | 12 | 26 | 5.30 |
| COMUNITARIA | 10 | 23 | 2.50 |
| TOTAL | 25 | 22 | 2.80 |

Se realizaron 25 aspirados bronquiales de los cuáles 22(88%) fueron positivos, en 14 casos (63.6%) a germen único y en 8 (36.3%) a dos o más microorganismos (TABLA II y III).

TABLA II. CORRELACION TIPO DE NEUMONIA / CULTIVO DE ASPIRADO BRONQUIAL.

| TIPO DE NEUMONIA | CONGÉNITA | INTRAHOSPITALARIA | COMUNITARIA | TOTAL |
|----------------------|-----------|-------------------|-------------|----------|
| CULTIVO (-) | 2 (8%) | 1(4%) | 0 | 3(12%) |
| CULTIVO (+) 1 GERMEN | 1(4%) | 8(32%) | 4(14%) | 13(52%) |
| CULTIVO (+) 2 ó MAS | 0 | 3(12%) | 6(24%) | 9(36%) |
| TOTAL | 3(12%) | 12(48%) | 10(40%) | 25(100%) |

En el grupo de Neumonía Congénita el aspirado bronquial en 1 de los casos fue positivo a S. aureus, en el grupo de las Neumonías adquiridas en la comunidad el aspirado bronquial fue positivo en todos los casos 5 con germen único y 5 con 2 ó más microorganismo, 6 de éstos correspondieron a gérmenes gram positivos y 4 a gérmenes gram negativos (TABLA III). En los pacientes con Neumonía Intrahospitalaria 11 aspirados (91.6%) fueron positivos, de éstos 8 (72.7%) correspondieron a un solo microorganismo, los gram negativos se aislaron en 8 de los 11 cultivos positivos (TABLA III).

TABLA III. AGENTES AISLADOS POR ASPIRADO BRONQUIAL.

| AGENTE AISLADO | Nº DE CASOS | VIRUS | CHLAMYDIA |
|--|-------------|-----------------|-----------|
| NEUMONIA CONGENITA | | | |
| <i>S. aureus</i> | 1 | - | - |
| Negativos | 2 | - | - |
| NEUMONIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD | | | |
| <i>S. alfa hemolítico</i> | 1 | - | - |
| <i>S. alfa hemolítico, S. aureus</i> | 1 | - | - |
| <i>S. alfa hemolítico, S. epidermidis</i> | 1 | - | - |
| <i>S. epidermidis, S. saprophyticus</i> | 1 | - | - |
| <i>S. pneumoniae, S. aureus, Candida sp.</i> | 1 | Parainfluenza I | - |
| <i>S. pneumoniae</i> | 1 | - | - |
| <i>Bacillus sp.</i> | 1 | - | - |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1 | - | - |
| <i>E. agglomerans, S. saprophyticus</i> | 1 | - | - |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 1 | - | - |
| NEUMONIA INTRAHOSPITALARIA | | | |
| <i>S. saprophyticus</i> | 1 | Influenza A | - |
| <i>S. epidermidis</i> | 1 | - | - |
| <i>S. epidermidis, Haemophilus sp., Acinetobacter sp.</i> | 1 | - | + |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 3 | - | - |
| <i>K. pneumoniae, S. alfa hemolítico</i> | 1 | - | - |
| <i>K. pneumoniae, S. viridans, S. saprophyticus, Candida sp.</i> | 1 | - | - |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 1 | - | + |
| <i>Enterobacter agglomerans</i> | 1 | - | - |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 1 | - | - |
| Negativo | 1 | - | - |

De los 25 pacientes 2 (8%) tuvieron ELISA positivo para Chlamydia en material de aspirado bronquial (TABLA III); ambos catalogados dentro del grupo de neumonía Intrahospitalaria. El primer paciente un recién nacido de 13 días de edad, con cuadro clínico caracterizado por dificultad respiratoria, afebril y con conjuntivitis, con radiografía de tórax inicial con consolidación apical derecha y aspirado bronquial positivo para S. epidermidis, Haemophilus sp. y Acinetobacter sp., con resto de cultivos negativos; posteriormente con evolución insidiosa (persistencia de datos de dificultad respiratoria) y placa de tórax con infiltrado intersticial y sobredistensión pulmonar, con antecedente de importancia de ser producto de violación, de madre de 12 años, sin control prenatal, presencia de cuadro enteral y leucorrea durante el último trimestre. El segundo paciente era un recién nacido de 23 días de edad, con antecedente de probable aspiración de meconio, paro cardiorrespiratorio y probable neumonía congénita manejada en otra institución, a las 72hrs de su egreso presentó datos de dificultad respiratoria, cianosis, tos y fiebre, con radiografía de tórax con infiltrado broncoalveolar, con aspirado bronquial positivo para Enterobacter cloacae, el aspirado bronquial fue positivo para Chlamydia, no recibió tratamiento específico para éste, egresó a los 14 días de su internamiento por curación.

En 18 casos se realizaron muestras pareadas para fijación de complemento, de los cuales 16 (88.8%) perfiles virales fueron negativos. Hubo 2 (11.1%) resultados positivos, ambos con primera muestra negativa y seroconversión en la segunda; una de ellas positiva para Parainfluenza I con títulos de 1:128, considerada dentro del grupo de neumonías adquiridas en la comunidad. La otra positiva para Influenza A, con títulos de 1:64, catalogándose como Neumonía intrahospitalaria.(TABLA IV).

En total se logró conocer el agente etiológico definitivo en 4 (16%) de los 25 casos; de éstos 4, uno (10%) correspondió a el grupo de neumonías adquiridas en la comunidad y 3 (25%) a las neumonías intrahospitalarias. De los 25 pacientes se identifican 12 (48%) posibles agentes etiológicos de Neumonía por aspirado bronquial, 5 (50%) de los cuales eran de adquisición comunitaria y 7 (58.3%) intrahospitalaria.

No se logró identificar el agente etiológico en los casos de neumonías Congénitas o Intrauterinas (TABLA IV).

Los gérmenes bacterianos patógenos que con mayor frecuencia se aislaron en neumonías neonatales fueron bacilos gram negativos. Por orden de frecuencia los bacilos gram negativos fueron Klebsiella pneumoniae en 6 casos (24%), Enterobacter agglomerans en 2 casos (8%), Pseudomonas aeruginosa en 2 casos (8%), y Enterobacter cloacae, E. coli y Bacillus sp. en 1 caso. Los cocos gram positivos encontrados por orden de frecuencia fueron: Staphylococcus epidermidis 1 caso (4%) y Streptococcus pneumoniae 1 caso (4%). TABLA IV.

TABLA IV. CORRELACION TIPO DE NEUMONIA CON AGENTE ETIOLOGICO.

| TIPO DE NEUMONIA | CONGENITA | HOSPITALARIA | COMUNITARIA | TOTAL |
|------------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|
| SIN AGENTE | 3(12%) | 1(4%) | 4(16%) | 8(32%) |
| K. PNEUMONIAE | 0 | 5(20%) | 1(4%) | 6(24%) |
| P. AERUGINOSA | 0 | 1(4%) | 1(4%) | 2(8%) |
| E. AGGLOMERANS | 0 | 1(4%) | 1(4%) | 2(8%) |
| E. CLOACAE | 0 | 1(4%) | 0 | 1(4%) |
| E. COLI | 0 | 1(4%) | 0 | 1(4%) |
| BACILLUS SP. | 0 | 0 | 1(4%) | 1(4%) |
| S. EPIDERMIDIS | 0 | 1(4%) | 0 | 1(4%) |
| S. PNEUMONIAE | 0 | 0 | 1(4%) | 1(4%) |
| INFLUENZA A | 0 | 1(4%) | 0 | 1(4%) |
| PARAINFUENZA I | 0 | 0 | 1(4%) | 1(4%) |
| TOTAL | 3(12%) | 12(48%) | 10(40%) | 25(100%) |

Agrupándolos por tipo de Neumonía, los gérmenes bacterianos patógenos más frecuentemente encontrados en las de adquisición comunitaria fueron bacilos gram negativos en 4 casos (40%), cada uno con germen distinto y 1 caso (10%) de cocos gram positivos Streptococcus pneumoniae (TABLA III). En los casos de Neumonías Intrahospitalarias, se encontraron 9 casos (75%) de bacilos gram negativos, 5 (41.6%) de ellas por Klebsiella pneumoniae y el resto por otros bacilos gram negativos diferentes, sólo se reportó un caso (8.3%) de cocos gram positivos (Staphylococcus epidermidis).

En estos pacientes se realizó búsqueda de anticuerpos para Mycoplasma y Ureaplasma por fijación de complemento en muestras pareadas de suero siendo negativos en todos los casos.

En la tabla V se observan los antecedentes perinatales, que se consideran de riesgo para el desarrollo de neumonía neonatal.

TABLA V. FACTORES PERINATALES MAS FRECUENTEMENTE ENCONTRADOS EN LOS 25 CASOS DE NEUMONIA NEONATAL.

| FACTORES | N.º CASOS | PORCENTAJE (%) |
|------------------------------------|-----------|----------------|
| Sin control prenatal | 15 | 60 |
| Peso bajo para edad gestacional | 9 | 36 |
| Sufrimiento Fetal Agudo | 7 | 28 |
| RPM > 8hrs | 5 | 20 |
| Productos prematuros previos | 5 | 20 |
| Abortos previos | 4 | 16 |
| Líquido meconial | 4 | 16 |
| Patología Infecciosa 3er trimestre | 4 | 16 |
| Tipo de parto: | | |
| a) Eutocia | 15 | 60 |
| b) Distocia | 4 | 16 |
| c) Cesárea por distocia | 3 | 12 |
| d) Cesárea programada | 2 | 8 |
| e) Fortuito | 1 | 4 |

En los 12 casos de neumonía Intrahospitalaria los factores de riesgo más importantes fueron, el uso de catéter intravenoso y la asistencia ventilatoria (TABLA VI).

TABLA VI. FACTORES DE RIESGO EN 12 CASOS DE NEUMONIA INTRAHOSPITALARIA.

| FACTORES | N° DE CASOS | PORCENTAJES (%) |
|--|-------------|-----------------|
| Hospitalización mayor de 72 hrs. | 12 | 100 |
| Cateterización | 11 | 91 |
| a) Periférica | 9 | 75 |
| b) Umbilical | 2 | 16 |
| Días de cateterización 2 a 25 días. (promedio 10.8 días) | | |
| Intubación Endotraqueal | 9 | 75 |
| Asistencia ventilatoria | 10 | 83.3 |
| a) Vent. mecánica + T. traqueal | 6 | 50 |
| b) Casco cefálico | 1 | 8.3 |
| c) a y b | 4 | 33.3 |
| Días de asistencia ventilatoria 2 a 25 días. (promedio 11.3 días) | | |

En los 25 casos de Neumonía Neonatal el patrón radiológico que se observó con mayor frecuencia fue el de consolidación lobar o segmentaria y el de infiltrado broncoalveolar, con porcentajes similares para ambos (40%). TABLA VII.

TABLA VII. PATRON RADIOLOGICO EN 25 CASOS DE NEUMONIA NEONATAL

| PATRON RADIOLOGICO | N° DE CASOS | PORCENTAJES (%) |
|--|-------------|-----------------|
| I. Consolidación lobar o segmentaria | 10 | 40 |
| II. Infiltrado broncoalveolar | 10 | 40 |
| III. Infiltrado intersticial | 3 | 12 |
| IV. Membrana hialina | 1 | 4 |
| V. Retención de líquido con sobredistensión pulmonar | 1 | 4 |

No se observó una correlación absoluta, entre el germen aislado y el patrón radiológico (TAVLA VIII), por ejemplo: Klebsiella pneumoniae presentó todos los tipos de patrón radiológico, a excepción de membrana hialina, Streptococcus pneumoniae presentó consolidación lobar o segmentaria, y las neumonías con etiología viral infiltrado broncoalveolar.

TABLA VIII. FRECUENCIA PATRON RADIOLOGICO / GERMEN AISLADO.

| Germen aislado / Patrón radiológico | I | II | III | IV | V | TOTAL |
|--------------------------------------|----------------|----------------|---------------|--------------|--------------|-----------------|
| Bacilos Gram Negativos | | | | | | |
| a) <u>Klebsiella pneumoniae</u> | 2(8%) | 2(8%) | 1(4%) | 0 | 1(4%) | 6(24%) |
| b) <u>Pseudomonas aeruginosa</u> | 0 | 1(4%) | 0 | 1(4%) | 0 | 2(8%) |
| c) <u>Enterobacter agglomerans</u> | 1(4%) | 1(4%) | 0 | 0 | 0 | 2(8%) |
| d) <u>Enterobacter cloacae</u> | 0 | 1(4%) | 0 | 0 | 0 | 1(4%) |
| e) <u>Bacillus sp</u> | 1(4%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(4%) |
| f) <u>E.coli</u> | 1(4%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(4%) |
| Cocos Gram Positivos | | | | | | |
| a) <u>Streptococcus pneumoniae</u> | 1(4%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(4%) |
| b) <u>Staphylococcus epidermidis</u> | 0 | 1(4%) | 0 | 0 | 0 | 1(4%) |
| Virales | | | | | | |
| a) <u>Parainfluenza I</u> | 0 | 1(4%) | 0 | 0 | 0 | 1(4%) |
| b) <u>Influenza A</u> | 0 | 1(4%) | 0 | 0 | 0 | 1(4%) |
| Otros | | | | | | |
| Contaminación | 3(12%) | 2(8%) | 1(4%) | 0 | 0 | 6(24%) |
| Sin germen | 1(4%) | 0 | 1(4%) | 0 | 0 | 2(8%) |
| TOTAL | 10(40%) | 10(40%) | 3(12%) | 1(4%) | 1(4%) | 25(100%) |

Los datos cardiorrespiratorios más frecuente encontrados fueron estertores broncoalveolares, tos y taquipnea (TABLA IX).

TABLA IX. DATOS CARDIORRESPIRATORIOS ANORMALES. (DCRA).

| DCRA | Nº DE CASOS | PORCENTAJE (%) |
|-----------------------------|-------------|----------------|
| Presencia de mínimo un dato | 25 | 100 |
| Silvermann-Anderson > 4 | 8 | 32 |
| Taquipnea | 15 | 60 |
| Apnea | 8 | 32 |
| Cianosis | 15 | 60 |
| Tos | 13 | 52 |
| Estertores broncoalveolares | 17 | 68 |

El parámetro hematológico que se encontró con mayor frecuencia alterado fue la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG). En su mayoría (56%), los pacientes presentaron mínimo dos parámetros alterados (TABLA X).

TABLA X. DATOS HEMATOLOGICOS SUGESTIVOS DE PROCESO INFECCIOSO.

| PARAMETRO HEMATOLOGICO | Nº DE CASOS | PORCENTAJE (%) |
|------------------------------------|-------------|----------------|
| Mínimo dos parámetros alterados | 14 | 56 |
| Leucocitosis | 5 | 20 |
| Leucopenia | 3 | 12 |
| Relación banda neutrófilo alterada | 3 | 12 |
| VSG acelerada | 7 | 28 |
| No se hizo VSG | 10 | 40 |

De los 25 casos, hubo un 80% de curación, y sólo un caso de defunción (TABLA XI).

TABLA XI. CONDICION DE EGRESO.

| CONDICION | N° DE CASOS | PORCENTAJE (%) |
|--------------|-------------|----------------|
| Curación | 20 | 80 |
| Mejoría | 1 | 4 |
| Complicación | 3 | 12 |
| Defunción | 1 | 4 |

DISCUSION

El presente estudio se realizó con la finalidad de conocer la participación de los diversos agentes etiológicos e identificar los factores predisponentes de Neumonía Neonatal en nuestro medio. Se clasificaron dependiendo del período o tiempo de adquisición en : I.-Neumonía Congénita o Intrauterina, II.-Neumonía Posnatal, a) de adquisición en la comunidad y b) de adquisición Intrahospitalaria. Se encontró una mayor incidencia de Neumonías Intrahospitalarias (48%), y en segundo lugar de tipo Comunitarias (40%), en comparación a un 12% de Neumonías Congénitas o Intrauterinas. Lo anterior puede explicarse, debido a que el Instituto Nacional de Pediatría es un Hospital pediátrico de tercer nivel que constituye el centro de referencia de varios centros de segundo y primer nivel de atención de la Ciudad de México y del interior del País (sobre todo del Sureste Mexicano), y que además no cuenta con área de maternidad o tocoquirúrgica.

Actualmente, con las nuevas técnicas de laboratorio es posible identificar el agente etiológico de las neumonías con mayor frecuencia. Como mencionan Pratter e Irwin el método más fiel o preciso para identificar la causa de infección de las vías respiratorias inferiores es la aspiración pulmonar percutánea, así como la aspiración transtraqueal: no obstante dada la invasividad de estas técnicas para emplearse en pacientes en etapa neonatal ya con un compromiso pulmonar, y el alto grado de complicaciones secundarias, no se justifica en forma rutinaria. A estos pacientes se les realizó aspirado bronquial a través de cánula endotraqueal colocada en su mayoría sólo para la realización de éste; y en pacientes previamente intubados se realizó el aspirado dentro de las primeras 72 horas postintubación para evitar la colonización por bacterias patógenas., que como se refiere por Berger y Arango la mera presencia de bacterias potencialmente patógenas en la vía aérea no significa que sean las causantes etiológicas de la Neumonía. En la mayoría de los estudios previos en caso de obtener resultados de aspirados bronquiales con flora mixta, se cataloga como agente causal a aquél con un crecimiento mayor del 20% en relación al resto, o a aquél con más de 10^5 colonias. En este estudio debido a que no se hace cuantificación de las colonias, no fue posible confirmar cuál o cuáles de los microorganismos aislados fue el directamente responsable de la Neumonía.

A semejanza de otros estudios previamente realizados no se identificó el agente en 40% de los casos. A diferencia de lo reportado por otros autores, en este estudio no se encontró ningún caso de Listeria monocytogenes ni de Streptococcus del Grupo B.

Como en el estudio realizado por Webber y cols. se encontró una mayor incidencia de bacilos gram negativos como agentes responsables en las Neumonías Posnatales o de inicio tardío. A diferencia de varios reportes en que el agente predominante es E. coli o Enterobacter sp., aquí se encontró como principal agente a Klebsiella pneumoniae, predominantemente en las neumonías Intrahospitalarias, por la capacidad de éste para contaminar y persistir como flora nosocomial. Ocasionalmente estos agentes se adquieren por "autoinfección" de organismos maternos que colonizan al niño al nacimiento, de esta manera puede explicarse la presencia de Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter agglomerans reportados en este estudio como responsables de 3 de los casos de neumonías adquiridas en la comunidad. Aunque no son organismos frecuentes en este tipo de neumonía, se consideraron como agentes etiológicos probables ya que se encontraron como flora única.

Dentro de las neumonías adquiridas en la comunidad se reportan como agentes más comunes los virus, sin embargo en este estudio sólo se encontró un caso de Parainfluenza tipo 1. Llama la atención la presencia de un caso de neumonía causada probablemente por Streptococcus pneumoniae, que se reporta como poco frecuente a esta edad; y aunque su aislamiento fue únicamente en aspirado traqueal, como reportan Torrey y Reese este microorganismo excepcionalmente coloniza las vías respiratorias superiores lo que sugiere la participación de éste como posible agente etiológico.

Se reporta un caso de neumonía comunitaria Bacillus sp. como el agente probable, ya que se reporta como flora única en el aspirado traqueal, además de no encontrarse dentro de la flora aeróbica inicial del recién nacido, por lo que podría considerarse patógeno.

Así mismo, se ha reportado la participación de agentes virales de neumonía nosocomial, los más frecuentemente encontrados en el período neonatal son el virus sincicial respiratorio y los rinovirus y enterovirus. El virus de la Influenza A se presenta en epidemias y con mayor incidencia en niños de 5 a 14 años de edad; no obstante se ha reportado en recién nacidos con signos respiratorios y datos que sugieren sepsis. En

este estudio se identificó el virus de Influenza A en uno de los casos de neumonía nosocomial.

De las neumonías adquiridas intrahospitalariamente se observa una mayor prevalencia de bacilos gram negativos como se ha reportado en diversos estudios, en todos los casos a excepción de uno con antecedente de asistencia ventilatoria; Christensen menciona la capacidad para contaminar el equipo de humidificadores, ventiladores y de succión; encontrando con una mayor frecuencia a Klebsiella pneumoniae, como en este estudio; refiriéndose esta misma capacidad para Pseudomonas aeruginosa; Harris y cols. reportan al Enterobacter como el microorganismo más frecuente de neumonía intrahospitalaria.

Con respecto a Staphylococcus epidermidis, Hall lo refiere como un agente infrecuente de neumonía neonatal similar a lo encontrado en este estudio.

Murphy encuentra una prevalencia de infección en el recién nacido de madres infectadas por Chlamydia de alrededor de 60%, dentro de estos niños infectados 35% desarrollará conjuntivitis, 10% neumonitis y 15% infección nasofaríngea asintomática. Rudd y Carrington en un estudio prospectivo de infecciones no bacterianas, identificaron a Chlamydia trachomatis como causa de la infección en 1.4%. En 2 de los 12 casos de neumonía intrahospitalaria se identificó Chlamydia, uno de ellos con cuadro clínico y radiológico sugestivo de infección por este microorganismo lo que da una frecuencia de 1.2% similar a lo reportado por Rudd y Carrington.

En el presente estudio no se encontró involucro de Mycoplasma y/o Ureaplasma como causante de neumonía neonatal, a diferencia de lo reportado por Rudd y Carrington, que encuentran una incidencia de transmisión de madres colonizadas por Ureaplasma urealyticum a sus hijos del 40%, con una frecuencia de colonización nasofaríngea del 22.6%, y por Mycoplasma hominis del 2.6%, relacionando la presencia del primero con ruptura prematura de membranas y partos pretérmino; en el estudio realizado por Palacios S. encontró 2 casos de neumonía por Ureaplasma urealyticum de 42 casos de neumonía neonatal.

Los factores perinatales predisponentes de neumonía neonatal más frecuentes fueron la falta de control prenatal, peso bajo, distocias, sufrimiento fetal agudo. A diferencia de lo reportado por Sherman y cols. en donde el trabajo de parto prolongado fue el único

estadísticamente significativo; Weber y cols. encontraron una mayor incidencia de inicio espontáneo de trabajo de parto pretérmino, y Palacios S. en un estudio realizado en el INPer menciona prematuridad, asfixia, corioamniotitis, IVU materna y RPM mayor de 24 hs, como factores predisponentes más frecuentes.

Se encontró una correlación entre los factores predisponentes para neumonía de adquisición intrahospitalaria; los más frecuentes fueron hospitalización previa mayor de 72hrs, cateterización (predominando la cateterización periférica), y asistencia ventilatoria (predominando la intubación endotraqueal).

Los datos clínicos más frecuentes fueron los estertores broncoalveolares, taquipnea, cianosis y tos (todos con una incidencia mayor del 50%); un 56% de los pacientes tuvieron al menos 2 parámetros alterados de la BH.

El patrón radiológico de las Neumonías neonatales es variable, depende del organismo causante, el tiempo de evolución de la infección, patología pulmonar asociada (tal como síndrome de distress respiratorio o aspiración), y la respuesta inmune del recién nacido. Al igual que lo reportado por otros autores los patrones más frecuentes fueron el de consolidación lobar o segmentaria y el de infiltrado broncoalveolar, ambos con igual porcentaje (40% cada uno de éstos). Igualmente a lo ya observado por otros estudios este tipo de patrones fueron dados con mayor frecuencia en los casos de neumonía bacteriana. Por tipo de germen en particular, no se encontró una correlación absoluta entre éstos y los hallazgos radiológicos, para poder determinar por las características de éstos una sospecha etiológica de la neumonía.

CONCLUSIONES

A igual que otros estudios en relación a Neumonía Neonatal no se logró identificar el agente causal en 40% de los casos. Sólo en los casos de neumonía posnatal se identificaron éstos, predominando los bacilos gram negativos, dentro de éstos Klebsiella pneumoniae se encontró con una incidencia del (27.2%), correspondiendo a un 41.6% de las neumonías intrahospitalarias. Únicamente se encontró relación en cuanto a factores predisponentes de hospitalización, cateterización y asistencia ventilatoria, para la presentación de neumonía intrahospitalaria.

BIBLIOGRAFIA

1. Rudd PT, Carrington D. A prospective study of chlamydia, mycoplasmal and viral infections in a neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child*. 1984; 59: 120-5.
2. Pratter MR, Irwin RS. The optimal approach to identifying the cause of lower respiratory tract infections. *Chest*. 1983; 83: 714-5.
3. Beargie R, Lynd P, Tucker E, Duhring J. Perinatal infection and vaginal flora. *Ann J Obstet Gynecol* 1975; 122: 31-3.
4. Hall SL. Coagulase-negative staphylococcal infections in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 57-67.
5. Golden SE, Shehab ZM, Bjelland JC, et al. Microbiology of endotracheal aspirates in intubated pediatric intensive care unit patients: Correlations with radiographic findings. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 665-9.
6. Perfino CA. Laboratory diagnosis of Pneumonia due to *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 1984; 150: 139-43.
7. Ortiz FJ, Riega RE, Posadas A, Arredondo JL. Infección sistémica neonatal por *Streptococcus pneumoniae*. Informe de un caso. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1992; 49: 856-60.
8. Murphy T: Nonbacterial Perinatal Pneumonia and Pneumonia due to *Chlamydia trachomatis*. Remington JS, Klein JO, eds: *Infections diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Philadelphia WB, Saunders, 1990; 623-40.
9. Christensen RO, Thibeault DW, Hall RT: Neonatal bacterial and Fungal Pneumonia. Remington JS, Klein JO, eds: *Infections diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Philadelphia WB, Saunders, 1990; 575-621.
10. Frankel LR, Smith DW, Lewinston NJ. Bronchoalveolar Lavage for Diagnosis of Pneumonia in the Immunocompromised Child. *Pediatrics* 1988; 81:785-8.
11. Harris H, Wirtschatter D, Cassidy G. Endotracheal Intubation and its Relationship to Bacterial Colonization and Systemic Infection of Newborn Infants. *Pediatrics* 1976; 56: 816-23.
12. Sprunt K, Leidy G, Redman W. Abnormal Colonization of Neonates in an Intensive Care Unit: Means of Identifying Neonates at Risk of Infection. *Pediatr Res* 1978; 12: 998-1002.
13. Webber S, Wilkinson AR, Lindsell D, et al. Neonatal Pneumonia. *Arch Dis in Child* 1990; 207-11.
14. Berger R, Arango L. Etiology diagnosis of Bacterial Nosocomial Pneumonia in Seriously Ill Patients. *Crit Care Med* 1985; 13:833-6.

15. Barzilay Z, Mandel M, Keren G, Davidson S. Nosocomial Bacterial Pneumonia in ventilated children: Clinical Significance of culture-positive peripheral bronchial aspirates. *J Pediatr* 1988; 112: 421-4.
16. Thorpe JE, Baughman RP, Frame PT, et al. Bronchoalveolar Lavage for Diagnosing Acute Bacterial Pneumonia. *J Infect Dis* 1987; 155: 855-61.
17. Kahn FW, Jones JM. Diagnosing Bacterial Respiratory Infection by Bronchoalveolar Lavage. *J Infect Dis* 1987; 155: 862-9.
18. Torrey JC, Reese MK. Initial Aerobic flora of Newborn Infants. *Am J Dis Child* 1945; 69: 208-14.
19. Eitzman DV, Smith RT. The significance of blood cultures in the Newborn Period. *Am J Dis Child* 1957; 94: 601-3.
20. Franciosi RA, Favara BE. A single blood culture for confirmation of the diagnosis of neonatal septicemia. *Am J Clin Pathol* 1972; 57: 215-9.
21. Jordan GW, Wong GA, Hoepfich PD. Bacteriology of the Lower Respiratory Tract as Determined by Fiber-optic Bronchoscopy and Transtracheal Aspiration. *J Infect Dis* 1976; 134: 428-35.
22. Sherman MP, Goetzman BW, Ahlfors CE, Wennberg RP. Tracheal aspiration and its clinical correlates in the diagnosis of Congenital Pneumonia. *Pediatrics* 1980; 65: 258-63.
23. Brook I, Martin WJ, Finegold SM. Bacteriology of tracheal aspirates in intubated newborn. *Chest* 1980; 78: 875-7.
24. Palacios SG, Solorzano SF, Arredonde GJ. Neumonía Neonatal. *Infectología* 1990;10: 287-95.
25. Berhman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan III VC. NELSON TRATADO DE PEDIATRIA. 14ava Edición. Interamericana Mc Graw Hill.España 1992; 1: 985-90.