

CASO CLÍNICO PATOLÓGICO

Factores maternos en la muerte neonatal temprana: necesidad de capacitar al personal de salud de primer contacto

Maternal factors in early neonatal death: the need to train first contact health personnel

María Teresa Murguía Peniche,¹ Amalia Pastor Peralta,² Nora Isela Moguel Molina,³ Mario Perezpeña Diazconti⁴

Resumen de la historia clínica

Se trata de un recién nacido masculino de siete días de vida, pretérmino tardío de 35 semanas de gestación, producto de la primera gesta.

Antecedentes: Madre de 29 años dedicada al hogar con tabaquismo y alcoholismo positivo ocasional, sin ingesta durante el embarazo. Padre de 34 años dedicado a la albañilería, con tabaquismo y alcoholismo ocasional, sano. El resto de antecedentes no son relevantes para el padecimiento final.

Originario y residente del estado de México. Habitó en un cuarto, sin luz, sin drenaje. Convivió con dos perros y cuatro gatos. Se alimentó al seno materno cada tres horas. Durante el embarazo hubo control prenatal, se administró ácido fólico y multivitamínicos. Se documentó amenaza de aborto durante el primer trimestre que se manejó con reposo, durante el último trimestre, cervicovaginitis no tratada. Se obtuvo a las 35 semanas

de gestación por ruptura prematura de membranas, parto eutócico. Peso 1 900 g, talla 44 cm, Apgar de 7, con llanto y respiración espontánea.

Acudió al *Hospital Infantil de México Federico Gómez* (HIMFG) por pie equino varo izquierdo. Durante la consulta presentó disminución en la succión, adinamia y apnea súbita. En la exploración física se encontró recién nacido masculino de edad aparente igual a la cronológica, fontanela anterior normotensa de 4x3 cm, fontanela posterior puntiforme, tórax con ruidos cardíacos rítmicos sin soplos, sin movimientos de amplexión y amplexación. Abdomen blando, depresible, con borde hepático 3x3x3 cm por debajo del reborde costal derecho. Extremidades hipotónicas, hipotróficas, reflejos osteotendinosos +/++++, fuerza muscular 3/5 en las cuatro extremidades, sensibilidad conservada y reflejos primarios presentes.

Se intubó. Se encontró acidosis metabólica descompensada con bicarbonato de 8.8 e hiperlactatemia. Se manejó con cargas de solución salina, norepinefrina y midazolam. Se mantuvo estable 8 horas, presentó desaturación de 59%, paro cardioventilatorio, sangrado por cánula orotraqueal, recto y sitio de venodisección. No respondió a maniobras de reanimación.

¹Servicio de Neonatología; ²Servicio de Adolescentes; ³Servicio de Radiología; ⁴Departamento de Patología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

Fecha de recepción: 13-04-09
Fecha de aceptación: 18-03-10

Dra. Amalia Pastor Peralta. Médico Adscrito al Servicio de Adolescentes

Se trató de un paciente de 35 semanas de gestación a quien se le tomó tamiz neonatal únicamente para hipotiroidismo, el cual fue negativo.

Hallazgos radiológicos

Dra. Nora Isela Moguel Molina. Servicio de Imagen

El expediente radiológico consta de tres estudios. El primero, del 5 de junio del 2008, es una placa tóraco-abdominal en la cual se muestra el hemitórax izquierdo con velamiento completo y retracción de las estructuras del mediastino. En el hemitórax derecho hay prominencia del intersticio de manera generalizada, la cánula endotraqueal se encuentra en el extremo distal del bronquio principal derecho. En el abdomen se observa aumento de las dimensiones de la silueta hepática que desplaza las asas del intestino (Figura 1). La segunda placa es del mismo día por la tarde con re-expansión del hemitórax izquierdo. El tubo endotraqueal se encontró a 2 cm de la carina (Figura 2). El tercer estudio es del 6 de junio del 2008, sin cambios en relación al estudio anterior y sin derrame pleural.

Discusión del caso clínico

Dra. Teresa Murguía Peniche. Jefe del Departamento de Neonatología

Se trató de recién nacido masculino, pretérmino tardío, de peso y talla adecuados para la edad de gestación, nació de embarazo de alto riesgo; debió haber nacido en un hospital de tercer nivel y tener un seguimiento estrecho en el periodo posnatal, con una visita a las 48-72 horas después de su egreso para descartar deshidratación, ictericia u onfalitis. En un trabajo de los riesgos asociados a embarazos de 34-36.6 semanas se detectó el incremento en el riesgo de mortalidad hasta 11 veces en este grupo de edad, en comparación con el niño de término.¹ El paciente fue referido a este hospital por presentar pie equino varo sin que se

hayamos detectado datos de alarma en el hospital de referencia, lo que indica la necesidad de entrenar al profesional médico y paramédico en la identificación de los mismos. A su arribo al HIMFG presentó apnea que evolucionó rápidamente a choque, coagulación diseminada y muerte. Los datos que apoyan el cuadro de choque son: llenado capilar de 3 segundos, alteraciones neurológicas como apnea, hipotonía e hiporreflexia y acidez metabólica, con falla orgánica múltiple. Las causas de este cuadro pueden ser: a) sepsis de origen bacteriano; b) cardiopatía congénita, c)

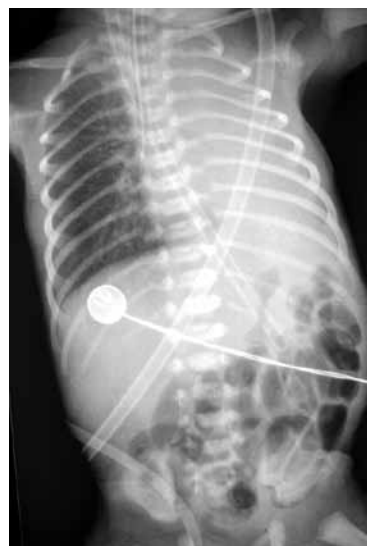


Figura 1. La placa simple toraco-abdominal del 5 de junio a las 11:27 am muestra velamiento completo del hemitórax izquierdo, con retracción del mediastino. Hay hemitórax derecho con prominencia generalizada del intersticio. La cánula endotraqueal muestra el extremo distal en el bronquio principal derecho. Hay, además, aumento de tamaño de la silueta hepática.



Figura 2. En la placa toraco-abdominal del mismo día a las 18:40 pm hay reexpansión del hemitórax izquierdo. El tubo endotraqueal está en adecuada posición. No se observan infiltrados y no hay evidencia de derrame pleural.

enfermedades metabólicas como hemocromatosis, acidemias orgánicas; d) sangrados graves por deficiencias de vitamina K.

A continuación se expone el diagnóstico diferencial de las mismas:

a) *Sepsis bacteriana*. La sepsis se define como un síndrome clínico caracterizado por signos de infección y respuesta inflamatoria sistémica. Este paciente tuvo bacteremia, necesidad de intubación y un cuadro que evolucionó a choque. Tradicionalmente, la sepsis neonatal se ha dividido en temprana y tardía. La forma temprana es generalmente muy grave, fulminante, multisistémica y ocurre en los primeros días de vida. Generalmente, como en este caso, hay complicaciones obstétricas, como ruptura prematura y prolongada de membranas, prematuridad, corioamnionitis. Las bacterias se adquieren del canal genital materno. La forma tardía puede ocurrir a partir del quinto día, aunque en la mayoría se presenta después de la primera semana de vida. Puede haber también complicaciones obstétricas y los agentes etiológicos responsables de la misma pueden ser bacterias del canal genital o ser adquiridas en comunidad o por equipo contaminado.²

En este caso, lo más probable es que este neonato haya cursado con sepsis tardía. Los principales factores de riesgo para sepsis son el bajo peso y la prematuridad. En un estudio publicado por Melamed y cols. se demostró que el recién nacido de pretérmino tardío presenta diez veces más riesgo de infección que el neonato de término.³ Esto habla de la importancia de vigilar muy estrechamente a estos neonatos.

Otros antecedentes que apoyan una sepsis bacteriana son: la ruptura prematura de membranas, la presencia de fetidez en el cordón umbilical y el cuadro clínico. En este caso, la presencia de fetidez en cordón umbilical era un signo muy importante de posible entrada de bacterias al torrente sanguíneo. El tejido necrótico y los vasos

trombosados en cordón umbilical son un excelente medio de crecimiento bacteriano y diseminación hacia los vasos sanguíneos. La infección también puede avanzar a través de la fascia de la pared abdominal o al peritoneo y producir trombos sépticos. En este caso no había aparentes datos de fascitis y sólo había distensión abdominal.

Los agentes infecciosos y sus productos son capaces de liberar citocinas pro- y antiinflamatorias, así como de activar la cascada de coagulación, que son responsables del cuadro de respuesta inflamatoria sistémica y coagulación intravascular diseminada.

Los agentes etiológicos más frecuentes en nuestro medio, especialmente los que tienen evolución fulminante como en este caso, son los gram negativos como *Escherichia coli*, *Enterobacter* sp, *Klebsiella* sp y *Pseudomonas* sp. En nuestra experiencia, se han tenido casos de infección por estafilococo coagulasa positiva, especialmente los casos asociados a osteoartritis u omfalitis, y coagulasa negativa en casos de infecciones nosocomiales.⁴

Vale la pena mencionar los datos reportados por Flavia Rossi y su grupo, quienes encontraron que en México hasta 44% de las cepas aisladas de *Staphylococcus aureus* eran meticilino resistentes; este dato se debe considerar al utilizar antibióticos empíricos en diferentes situaciones clínicas.⁵

Dentro de las pruebas de laboratorio que apoyan este diagnóstico están la bacteremia y la plaquetopenia. El hemocultivo resultó negativo; sin embargo, en series de autopsia con sepsis comprobada se ha establecido que la sensibilidad del hemocultivo para la detección de sepsis bacteriana es solamente de 82%,⁶ por lo que se debe descartar este resultado. Más aún, se ha descrito que cuando el hemocultivo se toma tardíamente en la evolución del cuadro o cuando no se tiene suficiente volumen, este puede resultar negativo.⁷

b) *Infección por herpes simple*. Otra posibilidad es la infección por herpes simple (HSV). Las

infecciones por HSV se pueden presentar en tres formas:

1. Localizada al sistema nervioso central (SNC).
2. Localizada a piel, ojos y mucosas.
3. Diseminada.

En este caso puede tratarse de una forma de coagulación intravascular diseminada (CID) y posible afección a SNC, por los datos neurológicos de la exploración física: hipotonía, hiporeflexia, pupilas dilatadas y letargia. Se puede apoyar en el periodo de incubación del cuadro (que es de 7 a 10 días) y la gravedad del mismo, con evolución rápida a choque, antecedentes de cervicovaginitis, ruptura prematura de membranas de 12 hs; en los casos en los que la madre tiene infección genital por herpes simple, la ruptura de membranas mayor a 4 hs aumenta el riesgo de transmisión neonatal, el resultado negativo del hemocultivo, la detección por inmunofluorescencia (IF) de HSV 2 en muñón umbilical y la hiperproteínorraquia con eritrocitos en líquido cefalorraquídeo (LCR). En la experiencia del Grupo Colaborativo de Estudio Antiviral (CASG, por sus siglas en inglés) del que formamos parte, se estudiaron 186 neonatos con HSV, reclutados en EEUU, Canadá y México. Una tercera parte tuvo enfermedad diseminada y solamente 60% presentó lesiones en piel (por esto, la ausencia de lesiones cutáneas no descarta este diagnóstico); es conocido que en 60-80% de los casos de herpes neonatal no hay antecedentes de herpes genital en la madre.^{8,9} En contra de este diagnóstico está contar solamente con una prueba diagnóstica que no es 100% específica y en la que no se encontró elevación de transaminasas ni neumonía al ingreso, ya que los neonatos con herpes neonatal generalmente mueren por estos problemas y por CID.^{9,10} Se debió buscar ADN del virus por PCR en LCR y sangre y por cultivo viral en conjuntivas, piel, orina y LCR. Otro elemento de ayuda diagnóstica es la

resonancia magnética de cerebro, donde se han descrito alteraciones en porción inferomedial de lóbulo temporal.

c) *Cardiopatías congénitas*. Las cardiopatías congénitas también pueden debutar con apnea que evoluciona a choque. Las cardiopatías que se pueden presentar en la primera semana de vida son principalmente la dependientes de conducto, y la que más frecuentemente se asocia a choque en la primera semana de vida es la hipoplasia de ventrículo izquierdo. La forma de presentación es generalmente con datos de hipoperfusión, desaturación, taquicardia y taquipnea, puede o no haber soplos. El cuadro es prácticamente indistinguible de cualquiera de las otras causas de choque, de ahí la recomendación actual de iniciar prostaglandinas como paso inicial en el manejo del neonato con choque, hasta demostrar ausencia de cardiopatía dependiente de conducto.¹¹ En contra de este diagnóstico tenemos la ausencia de necesidad de parámetros altos de ventilador para mantener CO₂ en límites bajos, ya que esta patología generalmente da congestión pasiva y activa del pulmón.

d) *Errores innatos del metabolismo*. Otra posibilidad son los errores innatos del metabolismo, que evolucionan rápidamente a choque. Gracias a la contribución del Dr. Velásquez y su grupo, del *Instituto Nacional de Pediatría*, ahora sabemos que estos problemas son mucho más frecuentes de lo que pensábamos inicialmente. Su incidencia es de hasta 1 por 1 000 nacimientos vivos en México.¹¹ Los principales problemas que podrían presentarse son las acidemias orgánicas por la acidosis persistente, los problemas del ciclo de la urea, etc. Por esto, es necesario tomar ácidos orgánicos, amonio y tamiz ampliado en estas circunstancias, inclusive en casos en que el paciente haya sido transfundido. Debido al curso fulminante del caso, no hubo tiempo de estudiar este aspecto, pero es importante tenerlo presente y tomar siempre las pruebas diagnósticas desde un inicio.

Por último, la deficiencia de vitamina K con sangrado, tal vez a SNC, con datos de choque hipovolémico. En estos casos, inicialmente sólo hay alteraciones en el TP (tiempo de protrombina), pero si el sangrado es cuantioso se pueden agregar datos de CID.

Este paciente cursó con hiperbilirrubinemia; por los niveles de hemoglobina iniciales y por no haber incompatibilidad aparente de grupo y Rh, aparentemente ésta es no hemolítica. Es posible que se deba a la deshidratación, al estado de choque y a la probable sepsis.

Con respecto al tratamiento, la historia clínica dificulta establecer la rapidez con que se instituyó el manejo, pero fue evidente que se indicó resucitación con líquidos hasta 50 mL/kg y no hubo restauración de la circulación (persistía el llenado capilar lento, el estado neurológico alterado y la acidosis metabólica). Se inició una solución con 6 mg/kg/min de glucosa; las guías del Colegio Americano de Medicina del Cuidado Crítico (American College of Critical Care Medicine) recomiendan iniciar con 8 mg/kg/min para evitar hipoglicemia,¹² como sucedió en este caso, que además se detectó tarde en la evolución. Se inició norepinefrina, que no es recomendable de manera rutinaria; las nuevas guías de manejo de choque recomiendan utilizar primero dopamina (y considerar dobutamina) y si no hay respuesta, epinefrina, ya que la mayoría de los casos de choque en neonatos, son fríos. Antes de esto, se debió haber iniciado con prostaglandinas hasta descartar que hubiera una cardiopatía dependiente de conducto. También se iniciaron dosis muy altas de midazolán.

Es importante recordar que los neonatos están en una transición de la vida fetal a la posnatal, por lo que es muy fácil desarrollar hipertensión pulmonar persistente; debido a esto, idealmente se debió haber tomado un ecocardiograma, el cual debería estar disponible las 24 hs del día en unidades de cuidados intensivos y en salas de emergencia. De haber existido hipertensión pulmonar

persistente, se debía iniciar con óxido nítrico en la primera hora después del diagnóstico de choque. Si no se contaba con ecocardiograma, se debió haber medido saturación pre y postductal; una diferencia mayor a 5% orienta a este diagnóstico. Obviamente, la respuesta fue lenta. Finalmente, el paciente se agravó con desaturaciones súbitas. Ante esto se debe descartar lo siguiente: hemotórax, hemopericardio, neumotórax, aumento de la presión intra-abdominal, mal funcionamiento del equipo o desplazamiento de la cánula endotraqueal. Descartadas estas complicaciones, se debe iniciar hidrocortisona o, en algunos casos, hormona tiroidea. No es claro si en este caso se descartaron estas complicaciones.

En este paciente, por la diátesis hemorrágica, las pupilas dilatadas y la falta de automatismo respiratorio, también se debió haber descartado hemorragia del SNC con involucro probable a tallo.

En resumen, este es un neonato nacido de un embarazo de alto riesgo, con un choque probablemente de origen séptico (difícil diferenciar entre etiología viral o bacteriana), que se complicó con CID y probable hemorragia a SNC.

Este caso ejemplifica lo que está pasando con la mortalidad por sepsis neonatal en México. En los últimos treinta años se ha duplicado la muerte por esta causa.¹³ Se deben tomar medidas de Salud Pública para detectar a neonatos de alto riesgo, indicar a los padres y al personal de salud los datos de alarma, y se deben revisar a todos los neonatos entre 48 y 72 hs después del egreso para detectar datos de alarma.

Dr. Casasola. Jefe del Laboratorio de Virología

Se solicitó aislamiento viral en líquido cefalorraquídeo obtenido *post mortem*. Esta prueba nos da escasa información. En el HIMFG tenemos la posibilidad de practicar reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que es más sensible y específica. Además, se solicitaron estudios de improntas

del cordón umbilical para virus herpes 1 y herpes 2. Estas pruebas tienen muy poca sensibilidad. La especificidad puede ser alta. En este caso, la positividad que obtuvimos en la impronta probablemente fue debida a contaminación.

Dra. Rocío Peña Alonso. Médico adscrito al Departamento de Patología

En el estudio *postmortem*, el paciente pesó 2 200 g para un peso esperado de 3 172 g, con talla adecuada a la edad, de 43.5 cm para un esperado de 44 cm. El aspecto exterior mostró desarrollo armónico con cianosis peri bucal y subungueal. En la extremidad inferior izquierda se observa pie equino varo. En la región lateral derecha del cuello se encontró una herida quirúrgica de 1 cm, asociada a la colocación de catéter venoso central. Se encontró neumotórax bilateral. A la apertura de cavidades hubo 15 cm³ de líquido hemorrágico en la cavidad pericárdica; 15 cm³ de líquido hemorrágico en la cavidad pleural derecha; 10 cm³ de líquido serohemático en la cavidad pleural izquierda y 15 cm³ de líquido xantocrómico en la cavidad peritoneal. En la disección del cuello, se encontró hematoma en los tejidos blandos que se extendió hasta la pleura derecha e izquierda. Los órganos más afectados fueron los pulmones (Figura 3). Las complicaciones de la prematuridad y su tratamiento a nivel pulmonar incluyen la enfermedad de membranas hialinas, la displasia broncopulmonar y el enfisema intersticial, las cuales reflejan una transición poco exitosa de la vida *in utero* a la vida extrauterina, que requiere el reemplazo del líquido intraalveolar por aire y surfactante, que mantendrán una tensión adecuada en la superficie alveolar. Estas alteraciones pulmonares son las principales causas de morbilidad y mortalidad en el niño prematuro, cuyos pulmones son frecuentemente inmaduros, morfológica y funcionalmente.¹⁴⁻¹⁶ En nuestro paciente, la superficie pleural pulmonar presentó acentuación del patrón lobulillar; al corte, la superficie era de aspecto esponjoso, con dilatación de espacios

aéreos; la mucosa de la tráquea y de los bronquios principales mostró edema y ulceración focal. Histológicamente, los pulmones presentaron obliteración bronquiolar variable y bronquiolectasias, hiperplasia de neumocitos tipo 2, atelectasias y engrosamiento de la pared vascular a expensas de la media. Focalmente hay hemorragia (Figuras 4 y 5). En el cordón umbilical se observó infiltrado inflamatorio intenso compuesto principalmente por leucocitos polimorfonucleares (Figura 6). En el hígado, congestión sinusoidal, hematopoyesis extramedular y colestasis intracelular leve. En el timo hubo disminución en los elementos de la población linfóide, y presencia de material eosinófilo denso en la luz de los corpúsculos de Hassall. La apertura del tubo digestivo descubrió la presencia de sangre, 20 cm³ en la luz del estómago, duodeno e ileon. La musculatura lisa del estómago, esófago e ileon presentaron bandas de contracción; hubo hemorragia intraparenquimatosa en los testículos y necrosis coagulativa con hemorragia focal en la corteza suprarrenal. La base del cerebro muestra hemorragia subaracnoidea en los lóbulos occipitales y cerebelo (Figura 7).



Figura 3. La superficie de corte de los pulmones muestra acentuación del patrón lobulillar con pequeñas dilataciones que le dan aspecto esponjoso. El corazón no muestra alteraciones estructurales.

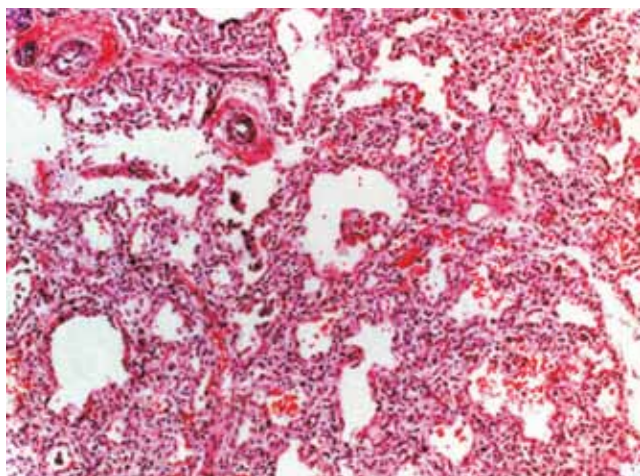


Figura 4. Histológicamente, los pulmones muestran datos de inmadurez compuestos por septos alveolares engrosados, revestidos en la mayor parte de su superficie por células cuboides. La dilatación de los espacios alveolares es variable. No se observaron datos de infección.

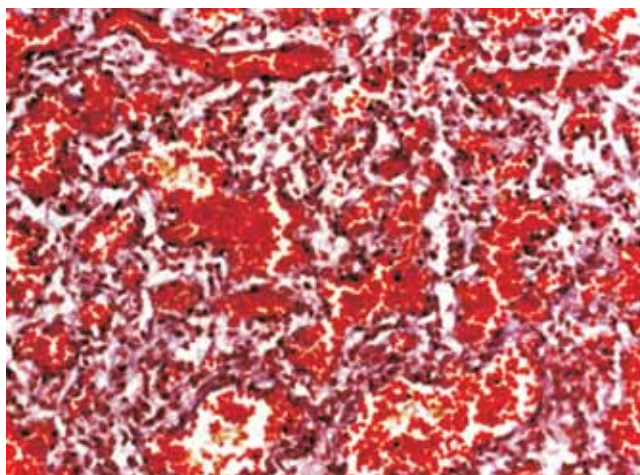


Figura 5. Focalmente se encontraron áreas de hemorragia pulmonar.

Nuestro paciente fue un recién nacido pre-término con peso bajo para la edad gestacional (peso observado 1 910 g/peso esperado 2 382 g, según Usher y Mc Lean) con muerte neonatal temprana¹⁷ e historia de madre primigesta con ruptura prematura de membranas, con desarrollo de onfalitis y sepsis.

La ruptura prematura de membranas se incluye con madres muy jóvenes o añosas, hipertensión, infecciones, anemia, trastornos tromboticos,

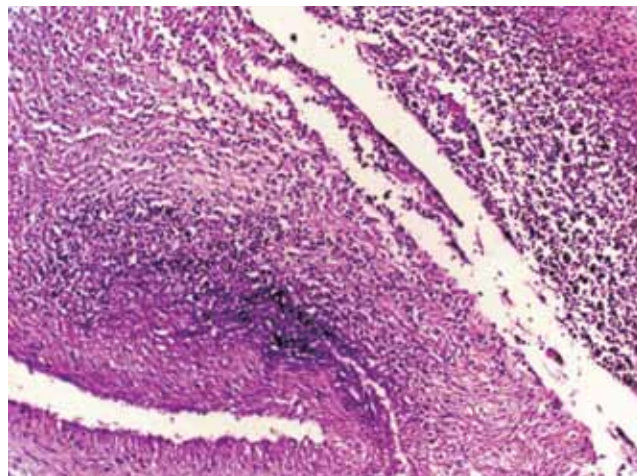


Figura 6. En el cordón umbilical, los tejidos blandos que rodean a los vasos mostraron intenso infiltrado inflamatorio de leucocitos polimorfonucleares, formando pequeños abscesos.

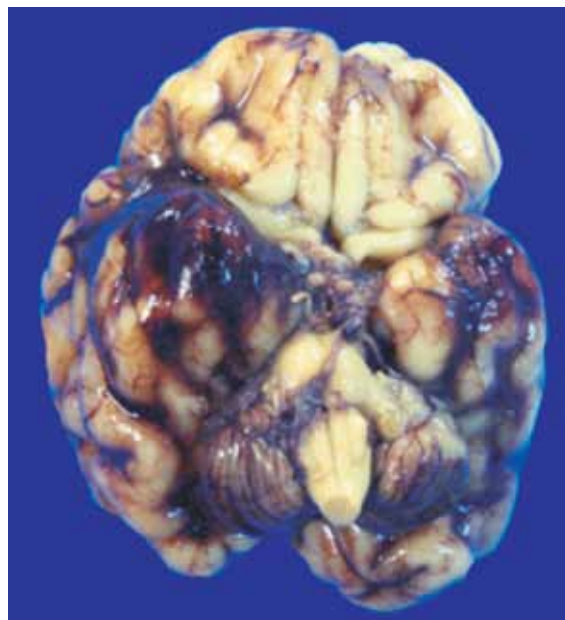


Figura 7. La base del encéfalo muestra hemorragia subaracnoidea.

obesidad, diabetes, incompetencia cervical y multiparidad, en el grupo de factores maternos asociados a muerte neonatal.¹⁸⁻²⁰ Los diagnósticos anatómicos finales se enlistan en la Tabla 1.

Dra. Amalia Pastor Peralta

Quiero dejar dos mensajes para concluir:

Tabla 1. Diagnósticos anatómicos finales.

Enfermedad principal

Recién nacido pretérmino con peso bajo para la edad gestacional

(PO 1910 g/PE 2 382 g, Usher y Mc Lean)

Muerte neonatal temprana

Historia clínica de ruptura prematura de membranas

Historia clínica de cervicovaginitis

Alteraciones concomitantes

- Onfalitis
- Pulmones inmaduros
- Neumotórax bilateral
- Hemotórax bilateral (15 cm³ derecho/10 cm³ izquierdo)
- Hemopericardio (10 cm³)
- Colestasis intracelular
- Hematoma en tejidos blandos del cuello, con historia clínica de colocación de catéter venoso central
- Pie equino varo izquierdo

Datos anatómicos de choque y sepsis

- Involución aguda del timo
- Miopatía hipóxica isquémica
- Encefalopatía hipóxica aguda
- Hemorragia reciente en adventicia del esófago, pulmones, riñones, parénquima testicular, plexos coroides y espacio subaracnoideo
- Necrosis coagulativa en corteza suprarrenal
- Bandas de contracción en la musculatura lisa del estómago, intestino delgado y colon
- Sangre en tubo digestivo de estómago e íleon, 29 cm³

Cultivos *post mortem*

- *Escherichia coli* en hemocultivo, colon y pulmón izquierdo
- *Enterococcus faecium* en hemocultivo

Causa de muerte

- Sepsis por *Escherichia coli* y *Enterococcus faecium*
 - Displasia broncopulmonar
-

a) Es indispensable informar y capacitar a los padres y familiares en las señales de alarma con las cuales se debe enviar a todos los recién nacidos a casa, y

b) La importancia de practicar una exploración física completa de todos los pacientes, incluyendo los que llegan al área de choque

en estado crítico, y la necesidad de contar con personal de salud de primer contacto capacitado para reconocer las señales de alarma en los pacientes neonatales.

Autor de correspondencia: Dr. Mario Perezpeña Diazconti
Correo electrónico: mpdiazconti@gmail.com

Referencias

1. Vallejos Ruiz ML, Murguía Peniche T. Resultados perinatales adversos en el embarazo pretérmino tardío (34-36.6 semanas de gestación) y embarazos a

término temprano (37-37.6 semanas de gestación). Experiencia de la red perinatal Neosano. Tesis UNAM, México, D.F.; 2010.

2. Klein J, Marcy M. Bacterial sepsis and meningitis. En: Remington JS, Klein JO, eds. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1990. pp. 17-66.
3. Melamed N, Klinger G, Tenenbaum-Gavish K, Herscovici T, Linder N, Hod M. Short-term neonatal outcome in low-risk, spontaneous, singleton, late preterm deliveries. *Obstet Gynecol* 2009;114:253-260.
4. Guevara Tovar M, Villa Guillén M. Infecciones nosocomiales en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Tesis UNAM, México, D.F.; 2008.
5. Rossi F, García P, Ronzon B, Curcio D, Dowzinsky M. Rates of antimicrobial resistance in Latin America (2004-2007) and in vitro activity of the glycylicline tigecycline and of other antibiotics. *Braz J Infect Dis* 2008;12:405-415.
6. Squire E, Favara B, Todd J. Diagnosis of neonatal bacterial infection: hematologic and pathologic findings in fatal and nonfatal cases. *Pediatrics* 1979;64:60-64.
7. Burke A, Cunha. Sepsis and septic shock: selection of empiric antimicrobial therapy. *Crit Care Clin* 2008;24:313-334.
8. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, Powell DA, Fremkel LM, Gruber WC, et al. Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics* 2001;108:223-229.
9. Kimberlin D. Neonatal herpes simplex infection. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:1-13.
10. Nahmias A, delBuono I, Pipkin J, Hutton R, Wickliffe C. Rapid identification and typing of herpes simplex virus types 1 and 2 by a direct immunofluorescence technique. *Appl Microbiol* 1971;22:455-458.
11. Brierley J, Choong K, Cornell T, Decaen A, Deymann A, Doctor A, et al. 2007 American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit Care Med* 2009;37:666-688.
12. Vela MA, Belmont L, Fernández-Laines C, Ramírez-Frías C, Ibarra I. Frecuencia de enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el tamiz metabólico. *Acta Pediatr Mex* 2009;30:156-162.
13. DiCastro Amaro M, Lozano Ascencio R, Murguía Peniche T. Sepsis neonatal en México: el problema, su evolución. Tesis UNAM, México D.F.; 2010.
14. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary displasia. *Semin Neonatol* 2003;8:73-81.
15. Fanaroff AA, Hack M, Walsh MC. The NICHD neonatal research network: changes in practice and outcomes during the first 15 years. *Semin Perinatol* 2003;27:281-287.
16. Margraf LR, Tomashefski JF Jr, Bruce MC, Dahms BB. Morphometric analysis of the lung in bronchopulmonary displasia. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:391-400.
17. Arias E, MacDorman MF, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics-2002. *Pediatrics* 2003;112:1215-1230.
18. Petersson K, Bremme K, Bottinga R, Hofsjö A, Hulthén-Varli I, Kublickas M, et al. Diagnostic evaluation of intrauterine fetal deaths in Stockholm 1998-99. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:248-292.
19. Goldemberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000;342:1500-1507.
20. Bendon RW. Review of some causes of stillbirth. *Pediatr Dev Pathol* 2001;4:517-531.