

Neumonía asociada a ventilación en neonatos: Factores de riesgo

Carlos López-Candiani, Neonatólogo, M en C*
Héctor Alberto Macías-Avilés. Neonatólogo**

*Departamento de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría. Av. Insurgentes Sur 3700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco. Coyoacán 04530, México D.F. Tel. + 52 (55) 1084 0900 Ext. 1352. Fax: + 52 (55) 9150 6223. mensaje55@hotmail.com Autor para recibir notificaciones de los editores. Participación: Concepción, diseño, análisis e interpretación de resultados. Redacción del artículo. Aprueba la versión final.

**Departamento de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría. Av. Insurgentes Sur 3700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco. Coyoacán 04530, México D.F. Tel. + 52 (55) 1084 0900 Ext. 1352. Fax: + 52 (55) 9150 6223. hectormaciasaviles@yahoo.com.mx Participación: Recolección de datos, interpretación de los resultados. Redacción del artículo y revisión crítica de su contenido intelectual. Aprueba la versión final. Esta investigación no ha recibido algún financiamiento ni tiene patrocinador. No existe conflicto de intereses de ninguno de los autores.

RESUMEN

Introducción La neumonía asociada a ventilación es una de las primeras causas de infección nosocomial; afecta los mecanismos locales de defensa y aumenta costos y estancia hospitalaria. El objetivo del presente estudio fue identificar los factores de riesgo para neumonía asociada al ventilador.

Población y métodos Se incluyó una cohorte de 101 neonatos ventilados en dos años en un hospital público de especialidades pediátricas de la ciudad de México. Se anotaron datos demográficos, de la ventilación y de la evolución. Se consideró neumonía asociada después de 48 h de ventilación, con criterios clínicos y radiológicos.

Resultados El 17% tuvo neumonía asociada al ventilador. Fue más frecuente con menor edad gestacional, intentos de intubación, días de ventilador, oxígeno y estancia hospitalaria (todos $p < 0.01$). El riesgo también aumentó en varones (RM 7.1; IC 95% 1.5 a 33) y con peso menor a 1500 g (RM 3.5; IC 95% 1 a 12). En los neonatos con neumonía, también aumentó el riesgo de displasia broncopulmonar (RM 11.3; IC95% 3.5 a 36) y muerte (RM 5.4; IC 95% 1.6 a 18).

Conclusiones Los neonatos en asistencia ventilatoria y prematuridad, con peso menor a 1500 g, masculino, con varios intentos de intubación y cambios de tubo endotraqueal, tienen mayor riesgo de neumonía asociada, de displasia broncopulmonar y muerte.

Palabras clave: Recién nacido, infección nosocomial, estancia hospitalaria.

ABSTRACT

Background Ventilation associated pneumonia is among principal causes of nosocomial infections. It impairs local defense mechanisms; increases cost and hospital stay. The aim of this research was identified risk factors to develop ventilation associated pneumonia.

Patients and methods It included a cohort of 101 neonates undergoing ventilation in two years at a public hospital pediatric specialty of Mexico City. Demographic data were recorded, ventilation and evolution. Associated pneumonia was seen after 48 h of ventilation, with clinical and radiological criteria.

Results 17% had ventilator associated pneumonia. It was more frequent with less gestational age, number reintubations, duration of ventilation, supplementary oxygen days and length of hospital stay (All with $p < 0.01$). Risk was increased in male (OR 7.1, IC 95% 1.5 - 33) and very low birth weight (OR 3.5; IC 95% 1 - 12). In newborns with pneumonia also increased the risk of bronchopulmonary dysplasia (OR 11.3; IC95% 3.5 - 36) and death (OR 5.4; IC 95% 1.6 - 18). **Conclusions** Infant newborns under mechanical ventilation and prematurity, very low birth weight, male with many reintubations and different tubes are in high risk of ventilator associated pneumonia, bronchopulmonary dysplasia and death.

Keywords: Infant newborn, nosocomial infections, neonatal intensive care unit, neonate.

Introducción

Se considera una neumonía asociada a la ventilación (NAV) cuando se desarrolla en pacientes después de 48 h de asistencia ventilatoria.^{1,2} Ocupa entre el 5% y 32% de las infecciones nosocomiales en terapias neonatales¹⁻⁴ y se ha informado hasta en el 53% en terapias pediátricas europeas.⁵ Datos del *National Nosocomial Infection Surveillance* en los Estados Unidos de Norteamérica muestran cifras de 1.4 a 3.5 neumonías por cada 1,000 días de ventilación mecánica en terapias neonatales.⁶ Se ha identificado que la cánula endotraqueal altera los mecanismos naturales de protección respiratoria como la tos, estornudos y sistema de limpieza ciliar. Los neonatos y sobre todo los nacidos pretérmino, tienen distintas deficiencias inmunológicas humorales y celulares^{7,8} que favorecen la diseminación de infecciones, ya sea por colonización local o por vía hematógena.

No existe un estándar de oro para el diagnóstico de NAV; algunos usan un criterio microbiológico en muestras tomadas por broncoscopia y otros por aspirado bronquial cuantitativos. En algunos lugares se usan los criterios clínicos y radiológicos aún cuando los cultivos no estén disponibles. La Norma Oficial Mexicana para la Vigilancia Epidemiológica, Prevención y Control de las Infecciones Nosocomiales establece cuatro de seis criterios para el diagnóstico de neumonía: *distermias, tos, drenaje purulento por la cánula, identificación de microorganismo patógeno en secreción endotraqueal o hemocultivo, signos clínicos de infección de vías aéreas inferiores y radiografía compatible*; sin embargo, menciona que cuando están presentes los dos últimos, son suficientes.⁹

Como con otras enfermedades, la incidencia, los factores asociados y sobre todo la mortalidad, dependen del medio en donde se atiendan los neonatos y no existe alguna publicación sobre estos factores en nuestra población. El objetivo del presente estudio fue identificar los factores de riesgo para desarrollar neumonía en un grupo de neonatos con ventilación mecánica atendidos en un hospital público en la ciudad de México.

Población y métodos

Se trata de un estudio prospectivo, longitudinal y observacional correspondiente a una cohorte de neonatos ventilados. El estudio se realizó en dos periodos de un año

cada uno: de enero a diciembre de 2000 y de mayo de 2006 a abril de 2007, que fueron parte de la vigilancia epidemiológica periódica por parte de los autores; el seguimiento se inició en las fechas mencionadas. Durante los periodos mencionados no hubo cambios en los protocolos de tratamiento de los pacientes ni se instalaron medidas diferentes de control de infecciones nosocomiales. Fueron elegibles los menores de 28 días con ventilación mecánica hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Instituto Nacional de Pediatría y se pudieron incluir si los padres lo autorizaron. Se excluyeron los pacientes con datos de neumonía en las primeras 48 horas de iniciada la ventilación. Se consideró eliminar a los pacientes si no se registró la información por un periodo mayor de 48 h. El hospital sede es un centro de especialidades pediátricas formador de recursos humanos en la ciudad de México.

Los pacientes tuvieron una radiografía de tórax al ser intubados la primera vez y se solicitó una cada vez que se sospechó alguna complicación pulmonar ó desplazamiento de la cánula. Al incluir un paciente se anotaron en un formato diseñado especialmente para esta investigación los datos demográficos. Diariamente se fueron agregando datos de las variables ventilatorias y de las complicaciones por un médico pediatra (sólo hubo dos observadores); al final se concentraron datos como número de intentos para intubación, el número de tubos, presión pico máxima alcanzada, días de oxigenoterapia, días de ventilación y días de estancia hospitalaria así como todas las complicaciones locales y pulmonares. Finalmente se anotó si el paciente egresó por mejoría o defunción. Se consideró neumonía asociada a ventilador cuando hubo al menos dos datos clínicos: estertores, distermias, aumento o cambio de aspecto de secreciones aspiradas, necesidad de mayor asistencia ventilatoria por empeoramiento en el intercambio gaseoso y cambios compatibles en la radiografía de tórax por más de 48 horas (criterios compatibles con los publicados por la CDC para menores de 1 año).¹⁰ Se consideró displasia broncopulmonar en los pacientes que tuvieron necesidad de oxígeno suplementario por más de 28 días.¹¹

Análisis estadístico. Primero se exploraron las variables para conocer su comportamiento; las continuas con distribución normal, se reportan como valor medio y des-

viación estándar y aquéllas sin distribución normal como mediana con sus valores mínimo y máximo; las cualitativas como porcentajes. Se compararon todas las variables en los dos periodos sin encontrar ninguna diferencia estadística, por lo que la muestra se reporta como única. Posteriormente se realizó un análisis bivariado entre datos demográficos y otras variables independientes, con el desenlace de neumonía asociada al ventilador. En variables cuantitativas se usó prueba *t* de Student cuando la distribución fue normal y *U* de Mann-Whitney cuando no lo fue. Las variables dicotómicas se compararon con prueba χ^2 de Pearson o prueba exacta de Fisher. En aquéllas con significancia estadística se calculó razón de momios y su intervalo de confianza al 95%. En todos los casos se consideró significancia estadística un valor de *p* menor a 0.05. Los cálculos estadísticos se realizaron con el paquete informático SPSS versión 15. Hubo sólo dos valores perdidos, uno en peso y uno en edad gestacional; en ambos casos se substituyó por el valor promedio de la variable.

El estudio forma parte de una investigación sobre complicaciones de la ventilación mecánica en neonatos que fue evaluada y aprobada por los Comités de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Pediatría.

Resultados

Se incluyeron 101 pacientes. 56% fueron varones y 44% pretérmino. La mediana de edad gestacional fue 37 semanas (Rango 28-42) y la media de peso de 2,457 g (DE 849); la mediana de edad a la intubación de 5.1 días (Rango 1-27). La mediana de intentos para intubación fue de 2 (Rango 1-21) y de 2 tubos traqueales durante su estancia (Rango 1-11). La mediana de ventilación mecánica fue 6 días (Rango 1-109), la de oxigenoterapia fue de 13 días (Rango 1-131). 3 pacientes tuvieron lesión de piel (3%) y 4 de boca (4%). Hubo 6 casos (5.9%) de enfisema intersticial, 8 de neumotórax (7.9%) y 2 de neumomediastino (2%). Se reportaron 17 episodios (16.8%) de neumonía asociada al ventilador y 13.9 eventos de neumonía por cada 1,000 días de ventilador; la tabla 1 muestra la incidencia por grupos de peso. Se documentó en hemocultivo: *Klebsiella pneumoniae* (1), *Pseudomonas aeruginosa* (1), *Staphylococcus aureus* (1), *Staphylococcus epidermidis* (1), y *Cándida albicans* (1); en aspirado traqueal:

Streptococcus viridans (1) y en un caso se documentó *Virus Sincitial Respiratorio*. 21 pacientes (20.7%) tuvieron displasia broncopulmonar al egreso y 44 (43.6%) fallecieron. El tiempo del inicio de la ventilación mecánica a la neumonía tuvo una mediana de 8 días (Rango 4-20). La ventilación mecánica total tuvo una mediana de 6 días (Rango 3-109).

Tabla 1. Incidencia de neumonía asociada al ventilador por grupo de peso.

Peso (g)	Pacientes	Neumonías	Porcentaje
< 1000	4	1	25
1000 - 1499	9	4	44
1500 - 1999	14	1	7
2000 - 2499	23	5	22
2500 - 2999	25	4	16
3000 - 3499	12	1	8
3500 - 3999	10	0	0
4000 y más	4	1	25

Se muestra el porcentaje de neonatos ventilados que desarrolló neumonía dentro de cada grupo de peso.

Tabla 2. Diferencias entre los grupos para variables continuas según presencia de neumonía.

Variable	Neumonía n= 15	Controles n= 86	p
Edad gestacional (semanas)	33.9	36.5	0.008
Intentos de intubación	5.5	2.4	0.000
Número de tubos	3.8	2	0.000
Días de ventilación	28.8	9.1	0.000
Días de oxígeno	49.3	18.1	0.000
Estancia hospitalaria	50.5	19.8	0.000

Se muestran los valores promedio de las variables continuas que mostraron diferencia significativa entre neonatos ventilados que mostraron neumonía asociada al ventilador y los que no la tuvieron.

La tabla 2 muestra los valores centrales para distintas variables en ambos grupos; destacan entre los significativos: días de ventilación, de estancia hospitalaria y de oxigenoterapia. La tabla 3 muestra los porcentajes de las variables nominales con diferencia significativa en los grupos.

Tabla 3. Diferencias en variables nominales.

Variable	Neumonía	Controles	p	RM	IC 95%
Masculino	88.2%	51.2%	0.005	7.1	1.5 a 33
Prematurez	70.6%	40.7%	0.024	3.5	1.1 a 10.8
Menor de 1500 g	29.4%	10.5%	0.053*	3.5	1 a 12
Displasia Broncopulmonar	64.7%	14%	0.000*	11.3	3.5 a 36
Defunción	76.5%	37.2%	0.003	5.4	1.6 a 18

*Prueba exacta de Fisher
 RM: Razón de momios.
 IC: Intervalo de confianza.
 Se muestran las variables nominales que son diferentes estadísticamente entre neonatos ventilados que desarrollaron neumonía y los que no hicieron.

Discusión

La ventilación mecánica ha sido un instrumento terapéutico que ha permitido la supervivencia de neonatos que antes fallecían por dificultad respiratoria, sin embargo, por su característica invasiva ha sido asociada a múltiples complicaciones.¹²⁻¹³

A pesar de que no fue un requisito la recuperación bacteriológica para establecer el diagnóstico, la incidencia de NAV de casi 17% es menor a la publicada por Yuan en China (20%),¹⁴ Tripathi en la India (30.6%),² y Roig en Cuba¹⁵ (20%); es mayor a la referida por Celis (8.8%) en Colombia¹⁶ y Cai (1.9%) en China.¹⁷ La incidencia de 14 por cada 1,000 días de ventilador también es menor comparada con otros autores; Petdachai publica 70 casos/ 1,000 días de ventilador,¹⁸ Cai 49,¹⁷ Tripathi encontró 37.2,² Roig 32.4,¹⁵ Martínez-Aguilar¹⁹ (26.8% en el grupo de recién nacidos) y Dueñas²⁰ 16.1; sin embargo Hentschel²¹ menciona 12.5 y Apisarnthanarak²² informa de 4 a 6.5 eventos por 1,000 días de ventilador. Varios autores indican que la NAV es la segunda causa de infección nosocomial,^{2,14} pero en el sitio donde se desarrolló el presente estudio ha sido la primera causa.⁴

La baja tasa de aislamientos encontrada se debe a que no se solicita rutinariamente el cultivo de secreción bronquial, sólo se hace rutinariamente el hemocultivo. Se ha publicado previamente que entre los gérmenes frecuentemente aislados se encuentran bacterias Gram-negativas como *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter sp*, *Enterobacter cloacae*,^{2,14,23} algunos cocos Gram-positivos como *Staphylococcus aureus*, *haemolyticus* y coagulasa nega-

tiva, *Streptococcus viridans*;^{2,14,15} se aíslan Cándidas con menor frecuencia.²

La prematurez ha sido identificada previamente como un factor de riesgo de NAV.² A menor edad gestacional, menor cantidad de IgG materna y mayor compromiso tanto de la inmunidad humoral como celular propias.⁸ Aunque la edad gestacional correlacionó bien con el peso ($r=0.8$, $p=0.000$), no fue un factor que en este trabajo se pudiera encontrar asociado a la complicación; sólo en el subgrupo de menores de 1,500 g (al igual que otros autores² pero no en el de menores de 1,000 g, quizá por una muestra pequeña en este grupo. Pessoa-Silva y cols.²⁴ encontraron mayor incidencia de NAV entre mayores de 1,500 g; difícil de explicar.

El género masculino también ha sido asociado con mayor riesgo de NAV,²¹ aunque no es posible identificar claramente la fisiopatología de esta asociación epidemiológica.

Uno de los factores que se atribuyen a mayor incidencia de neumonías entre neonatos intubados que entre los no ventilados es la creación de un puente entre el medio ambiente y la tráquea sin mecanismos de defensa locales; la cánula se convierte en un vehículo para transferencia de microorganismos y se favorece si no hay buen manejo con las técnicas de asepsia recomendadas al aspirar secreciones.¹⁵ Esto también permite explicar por qué se encontró un mayor número de intentos de intubación y de tubos colocados entre los neonatos con neumonía que entre aquéllos que aún bajo ventilación asistida no la desarrollaron. Otros autores también han encontrado asociación con el número de reintubacio-

nes.^{2,14,15} Hentschel²¹ encontró gran diferencia entre neumonía asociada al ventilador y durante presión positiva continua de la vía aérea con puntas nasales (12.5 vs 1.8 por cada 1,000 días).

Figura 1. Días de ventilación entre neonatos con y sin neumonía asociada.

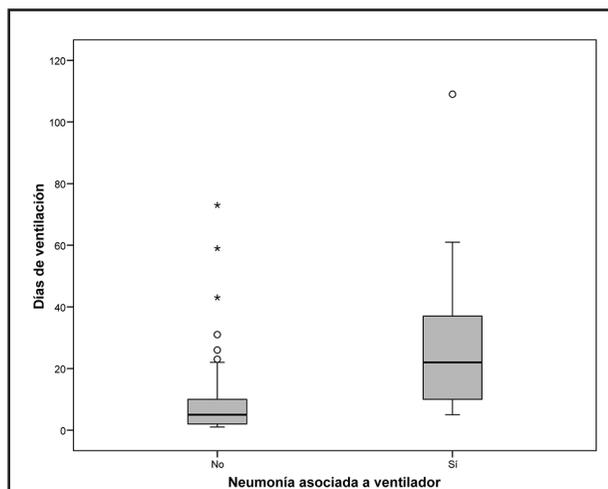


Figura 1. Duración de la ventilación mecánica total en pacientes que desarrollaron neumonía asociada y los controles. Existen valores extremos en ambos grupos pero se aprecian bien las diferencias en la tendencia central.

Figura 2.

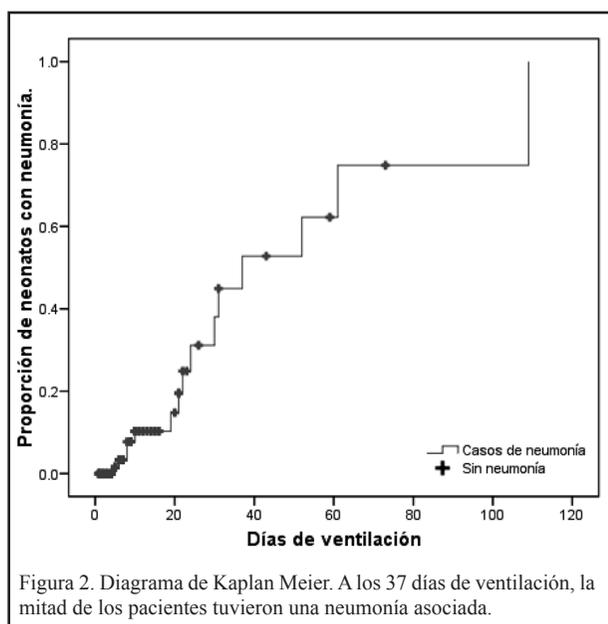


Figura 2. Diagrama de Kaplan Meier. A los 37 días de ventilación, la mitad de los pacientes tuvieron una neumonía asociada.

La duración de la ventilación mecánica ha sido el factor mejor reconocido para la adquisición de la neumonía asociada.^{2,14,15,18} En la figura 1 se aprecia gráficamente la diferencia del tiempo de ventilación entre ambos grupos; a mayor tiempo de duración de la ventilación, mayor exposición a microorganismos sin los mecanismos de defensa locales y mayor riesgo de contaminación local y posibilidad de diseminación descendente. La colonización de los circuitos del ventilador también ha sido identificado como parte de la fisiopatogenia.²⁵ El tiempo de ventilación previo al desarrollo de la neumonía fue mayor en la cohorte que estudiamos respecto al estudio de Martínez-Aguilar (17 vs 4.2 días).¹⁹ Un estudio en una terapia pediátrica de Nava y cols.²⁶ documentó que al día 6 de ventilación mecánica, el 50% de los pacientes ya tenían infección pulmonar; nosotros encontramos esta proporción en el día 37 (figura 2). La neumonía a su vez, será un factor que evitará una pronta extubación, por lo que aquellos neonatos complicados con ella se verán afectados en el intercambio de gas y tendrán mayores requerimientos de presión, de ciclado, mayores concentraciones de oxígeno y más frecuentemente requerirán aspiración de la cánula endotraqueal por acumulación de secreciones, cerrando un círculo con mayor duración de la ventilación y mayor riesgo de una segunda infección pulmonar. En el presente estudio los días de ventilador correlacionan bien tanto con los días de oxigenoterapia ($r=0.864$, $p=0.000$) como con la estancia hospitalaria ($r=0.845$, $p=0.000$), por lo que son factores directamente afectados por la primera y explican su diferencia entre los grupos. Por otro lado, ha sido bien descrito que en la fisiopatología de la displasia broncopulmonar influyen en forma decisiva tanto la ventilación a presión positiva como la oxigenoterapia, por lo que es fácil entender que en neonatos ventilados por mayor tiempo con neumonía asociada, sea más frecuente esta complicación.

La mortalidad entre neonatos ventilados y neumonía es muy alta en esta muestra. Es el resultado de una serie de factores que se han sumado: neonatos más pequeños, que han tenido mayores requerimientos de ventilación asistida y que a su vez han tenido complicaciones, entre ellas infecciosas, en las que la virulencia del germen también es importante. Los vivos se ventilaron una mediana de 4.5 días (1-61) y los fallecidos 11 días (1-109) ($p=0.000$). La diferencia en el porcentaje de mortalidad es muy amplia respecto al grupo que no tuvo neumonía (76.5% vs

37.2%, tabla 3). Tripathi encontró casi el doble de mortalidad cuando la neumonía se asoció a la ventilación (40% vs 22%),² Petdachai no encontró diferencias cuando el neonato adquirió neumonía (29.4% vs 30.6%),¹⁸ Yuan no reporta cifras pero menciona que no es más alta en pacientes con NAV.¹⁴ Roig¹⁵ publica no tener defunciones entre 13 neonatos con NAV en una población similar a la del presente estudio.

Una limitante al presente estudio es no realizar rutinariamente cultivos de aspirado traqueal para tener la microbiología completa, aunque su utilidad sea cuestionable. No estudiamos la relación con nutrición parenteral detectada en otros estudios.¹⁴

En conclusión, un neonato con asistencia ventilatoria y prematuridad, menor de 1,500 g, masculino, con varios intentos de intubación y cambios de tubo endotraqueal, tendrá más riesgo de desarrollar neumonía asociada, un mayor riesgo de displasia broncopulmonar y de muerte.

Esta investigación no ha recibido algún financiamiento ni tiene patrocinador.

No existe conflicto de intereses de ninguno de los autores.

Correspondencia:

Dr. Carlos López-Candiani

Departamento de Neonatología del Instituto
Nacional de Pediatría.
Av. Insurgentes Sur 3700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco.
Del. Coyoacán, México D.F., C.P. 04530,
Tel. + 52 (55) 1084 0900 Ext. 1352.
Fax: + 52 (55) 9150 6223.
Correo electrónico: mensaje55@hotmail.com

Dr. Héctor Alberto Macías-Avilés

Departamento de Neonatología del Instituto
Nacional de Pediatría.
Av. Insurgentes Sur 3700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco.
Del. Coyoacán, México D.F., C.P. 04530,
Tel. + 52 (55) 1084 0900 Ext. 1352.
Fax: + 52 (55) 9150 6223.
Correo electrónico: hectormaciasaviles@yahoo.com.mx

Referencias:

1. Foglia E, Meier MD, Elward A. Ventilator-associated pneumonia in neonatal and pediatric intensive care units. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20(3): 409-425.
2. Tripathi S, Malik GK, Jain A, Kohli N. Study of ventilator-associated pneumonia in neonatal intensive care unit: characteristics, risk factors and outcome. *Internet J Med Update* 2010; 5(1): 12-19. www.akspublication.com/ijmu.
3. Fernández JS, Brener DP, Mariani G, Fustiñana C, Marcó del Pont J. Infecciones nosocomiales en una unidad de cuidados neonatales: programa de vigilancia epidemiológica. *Arch Argent Pediatr* 2011; 19(5): 398-405.
4. López-Candiani C, Rodríguez-Weber MA, Valencia-Salazar G, Adame-Avila B, Salinas-Salinas E. Aislamiento bacteriológico en neonatos con datos clínicos de sepsis en un hospital pediátrico. *Rev Enf Infecc Pediatr* 2001; XIV(55):78-84.
5. Raymond J, Aujard Y. Nosocomial infections in pediatric patients: a European, multicenter, prospective study. *European Study Group. Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21(4): 260-263.
6. National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1992 through Jun 2004. *Am J Infect Control* 2004; (32): 470-485.
7. Adkins B, Marshall-Clarke S. Neonatal adaptive immunity comes of age. *Nature Rev* 2004; (4):553-564.
8. Williams CB, Cole FS. Immunology of the fetus and newborn. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA (eds). *Avery's Diseases of the newborn*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 447-474.
9. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales. *Diario Oficial de la Federación* 2003. Disponible en www.salud.gob.mx.
10. CDC report on Ventilator-associated pneumonia (VAP) event. Jan 2012. Disponible en: www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/6pscVAPcurrent.pdf. Acceso 28 de abril de 2012.
11. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; (163): 1723-1729.
12. López-Candiani C, Soto-Portas LC, Gutiérrez-Castrellón P, Rodríguez-Weber MA, Udaeta-Mora E. Complicaciones de la ventilación mecánica en neonatos. *Acta Pediatr Mex* 2007; 28(2): 63-68.
13. Castro LFW, Labarrere CY, González HG, Barrios RY. Factores de riesgo del síndrome de dificultad respiratoria de

- origen pulmonar en el recién nacido. *Rev Cubana Enfermer* 2007; 23(3): 1-15.
14. Yuan TM, Chen LH, Yu HM. Risk factors and outcomes for ventilator-associated pneumonia in neonatal intensive care unit patients. *J Perinat Med* 2007; (35): 334-338.
 15. Roig AT, Santurio GAM, Ortíz RC. Algunos factores relacionados con la neumonía adquirida en la ventilación. *Rev Cubana Pediatr* 2005; 77(1). Versión on-line.
 16. Celis L, Romero C, López C, Tarazona M, Aristabal G, Jiménez M et al. Prevalencia, características clínicas y factores de riesgo de la neumonía asociada al respirador en una unidad de recién nacidos de un hospital de tercer nivel de Bogotá, Colombia. *Infection* 2006; (10):102.
 17. Cai XD, Cao Y, Chen C, Yang Y, Wang CQ, Zhang L et al. Investigation of nosocomial infection in the neonatal intensive care unit. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2010; 12(2): 81-84.
 18. Petdachai W. Ventilator-associated pneumonia in a newborn intensive care unit. *Southwest Asian J Trop Med Public Health* 2004; 35(3): 724-9.
 19. Martínez-Aguilar G, Anaya-Arriaga MC, Avila-Figueroa C. Incidencia de bacteriemia y neumonía nosocomial en una unidad de pediatría. *Salud Publica Mex* 2001; (43): 515-523.
 20. Dueñas L, Bran de Casares A, Rosenthal VD, Machuca LJ. Device-associated infections rates in pediatrics and neonatal intensive care units in El Salvador: findings of the INICC. *J Infect Dev Ctries* 2011; 5(6): 445-451.
 21. Hentschel J, Brüngger B, Mühlemann K. Prospective surveillance of nosocomial infections in a Swiss NICU: low risk of pneumonia on nasal continuous positive airway pressure? *Infection* 2005; 33(5/6): 350-355.
 22. Apisarnthanarak A, Holzmann-Pazgal G, Hamvas, Olsen MA, Fraser VJ. Ventilator-associated pneumonia in extremely preterm neonates in a neonatal intensive care unit: characteristics, risk factors, and outcomes. *Pediatrics* 2003; 112 (6 Pt 1): 1283-1289.
 23. Deng L, Li X, Zou Y, Wang, J, Namba F, Hiroyuki Y. Risk factors and pathogen profile of ventilator-associated pneumonia in a neonatal intensive care unit in China. *Pediatr Int* 2011; 53(3): 332-7.
 24. Pessoa-Silva CL, Richtmann R, Calil R, Santos RM, Costa ML, Frota AC et al. Healthcare-associated infections among neonates in Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25(9): 772-777.
 25. Craven DE, Steger KA, Barber TW. Preventing nosocomial pneumonia: state of the art and perspectives for the 1990's. *Am J Med* 1991; 91(3B): 44S-53S.
 26. Nava-Guevara N, Montenegro-Fragoso A, Maulén-Radván I. Infección pulmonar durante el uso de ventilación mecánica en niños hospitalizados. *Acta Pediatr Mex* 1001; 12(6): 294-300.