



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

AGENTES ETIOLOGICOS DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA Y TARDÍA EN LA
UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL DEL HOSPITAL STAR MEDICA
INFANTIL PRIVADO ENTRE LOS AÑOS: 2011 Y 2013

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIZACION COMO

MEDICO PEDIATRA

PRESENTA:

DR. ROLANDO ALOIS SUELDO LAOS

TUTORAS: DRA. PATRICIA SALTIGERAL SIMENTAL

DRA. MAGALI ENITH MIRANO SILVA

MEXICO DF, 17 DE SEPTIEMBRE DEL 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

INDICE

DEDICATORIA	2
AGRADECIMIENTOS	2
ANTECEDENTES.....	2
MARCO DE REFERENCIA	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	2
JUSTIFICACIÓN	8
HIPÓTESIS	8
OBJETIVO.....	2
DISEÑO	2
MATERIALES Y MÉTODOS	9
Universo de estudio.....	9
Tamaño de la muestra	9
Criterios de selección.....	9
Criterios de exclusión.....	9
Población elegible.....	2
Análisis Estadístico.....	10
Definiciones operativas.....	10
VARIABLES	10
Calendario	10
RECURSOS	11
Recursos humanos.....	11
Recursos materiales.....	11
VALIDACIÓN DE DATOS.....	11
PRESENTACIÓN DE RESULTADOS	11
CONSIDERACIONES ÉTICAS	12
RESULTADOS	12
DISCUSIÓN	15
CONCLUSIONES	17
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

DEDICATORIA

A mi padre por ser un
ejemplo de superación y desde
el cielo me sigue apoyando,
A mi madre por creer en mí y
nunca doblegarse ante la adversidad,
a Nora y Juan Carlos
por estar siempre conmigo, ser fuente
de inspiración y por su paciencia,
A mis hermanos que siguen
en el camino correcto

AGRADECIMIENTOS

A Dios porque siempre estuvo a mi lado,
A mi familia por el apoyo incondicional a lo
largo de mis estudios,
A las Dras. Saltigeral y Mirano quienes me
brindaron su valiosa y desinteresada
orientación en la elaboración de este trabajo
Y a todas las personas que de una u otra
manera me apoyaron para la realización
de mi tesis.

ANTECEDENTES

Se define como sepsis neonatal a la respuesta inflamatoria sistémica desencadenada por el huésped ante la presencia de un agente infeccioso. El riesgo de bacteremia y el tipo de agente causal dependen del grado y tipo de colonización previa de las mucosas respiratorias y gastrointestinales del neonato por los diferentes microorganismos.

Las infecciones del feto y el recién nacido son una causa importante de morbi-mortalidad y secuelas en el RN. Las características propias de la etapa fetal hacen que las infecciones que ocurren en este período tengan una patogenia especial y produzcan una infección con características clínicas únicas.

MARCO DE REFERENCIA

La sepsis neonatal continúa representando una causa importante de morbimortalidad en las unidades de cuidados intensivos neonatales.^{1,2,3,4,5} La Organización Mundial de la Salud estima que cada año ocurren aproximadamente 3.3 millones de muertes neonatales, de las cuales 38% se presentan en países en desarrollo. En estos países las infecciones neonatales causan 1.6 millones de muertes al año y 3/4 partes de las muertes neonatales ocurren en los primeros 7 días de vida extrauterina.

La incidencia de sepsis neonatal oscila entre 1 y 8 casos entre mil nacidos vivos en los países industrializados, en Estados Unidos la incidencia es de 0.98 casos por mil nacidos vivos.^{6, 7} En México se desconoce la cifra exacta ya que no es una enfermedad de notificación obligatoria, en centros de tercer nivel la incidencia se estima de 9 a 35 por cada mil nacidos vivos.

La sepsis neonatal es más frecuente en recién nacidos prematuros, especialmente con bajo peso al nacer, gracias a la mayor sobrevida que ofrece la disponibilidad de recursos como ventilación mecánica asistida, catéteres venosos centrales, nutrición parenteral, entre otros, ha incrementado la sobrevida, sin embargo estos recursos los exponen a su vez a mayor riesgo de infección neonatal tardía.

Sepsis neonatal y septicemia neonatal, son términos que se han utilizado para describir la respuesta inflamatoria sistémica a la infección en el recién nacido.^{8,9}

Para la definición de sepsis se toman los siguientes parámetros:

1. Presencia de signos clínicos agrupados en cinco categorías: (a) síntomas respiratorios (apnea, taquipnea, cianosis, datos de dificultad respiratoria), (b) síntomas cardiocirculatorios (taquicardia, bradicardia, hipotensión arterial, (c) síntomas neurológicos (letargia, irritabilidad, convulsiones), (d) mala coloración de la piel o llenado capilar aumentado), (e) fiebre o hipotermia;
2. Presencia de factores de riesgo maternos: ruptura prolongada de membranas (más de 18 h), corioamnionitis clínica (relajación uterina u olor fétido de líquido amniótico, leucocitosis materna, taquicardia materna o fetal) y fiebre materna durante la labor;
3. Marcadores de laboratorio para sepsis: cifra de leucocitos mayor de 34,000/uL, neutrófilos absolutos mayor de 14,400/uL o menor a 7,000/uL (menos de 2,000 /uL durante las primeras 24 horas de vida, proteína C reactiva mayor de 8 mg/L, relación de neutrófilos inmaduros y totales mayor a 0.2.
4. Valoración microbiológica (hemocultivo o cultivo de líquido cefalorraquídeo, etc). Se considera sepsis neonatal comprobada cuando existe el hemocultivo positivo, con sospecha clínica previa, un factor de riesgo y un marcador positivo de laboratorio.^{10, 11}

En cuanto al tiempo de inicio de las manifestaciones clínicas la sepsis se clasifica en temprana¹², tardía y muy tardía¹³, para fines de esta revisión nos referiremos a las dos primeras. Se considera temprana cuando ocurre dentro de los primeros 5 días de VEU y tardía cuando ocurre posteriormente.

La sepsis neonatal temprana se adquiere por transmisión vertical durante el contacto del neonato con gérmenes presentes en el canal del parto; son frecuentes el antecedente de complicaciones obstétricas incluyendo ruptura prematura de membranas, parto prematuro, corioamnionitis y fiebre perinatal. La sepsis neonatal tardía se adquiere principalmente por transmisión horizontal, incluye bacterias adquiridas por manipulación del paciente y material y equipo contaminado.¹⁴

En la actualidad en Estados Unidos los gérmenes predominantes en sepsis neonatal temprana son *Streptococcus agalactiae* y *E. coli*, sin embargo la incidencia de *S. agalactiae* ha disminuido significativamente posterior a la implementación rutinaria de cultivos maternos y uso de profilaxis antibiótica. En México y la mayoría de países de América Latina predominan los bacilos entéricos gram negativos principalmente *E. coli* y especies de *Klebsilla*.

Recientemente los *S.coagulasa* negativos, especialmente *S. epidermidis* y las especies de *Candida* han emergido como agentes causales importantes de sepsis neonatal tardía en todo el mundo, asociadas primordialmente al uso frecuente de catéteres intravasculares.

S. epidermidis es resistente a metilina en cerca del 85% a 90% de los aislamientos antes del inicio de antibióticos.

La toma de hemocultivo ante sospecha de sepsis es indispensable para identificar el microorganismo y conocer la sensibilidad. La toma de 1ml de sangre es suficiente para lograr el aislamiento, con una sensibilidad del 96% y especificidad del 99%. Los resultados se obtienen hasta en 48 horas por métodos manuales y en 24 horas por métodos automatizados.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Hospital Infantil Privado se han realizado estudios en relación a la incidencia de sepsis temprana y tardía en años anteriores. Sin embargo es necesario conocer periódicamente los agentes etiológicos de sepsis temprana y tardía así como los patrones de sensibilidad y resistencia.

Pregunta de Investigación:

¿Cuáles son los agentes etiológicos más frecuentes involucrados en los episodios de sepsis neonatal temprana y tardía así como los patrones de susceptibilidad y resistencia en el Hospital Infantil Privado?

JUSTIFICACIÓN

Uno de los diagnósticos comunes en una unidad de cuidados intensivos neonatales es la sepsis neonatal, en el Hospital Star Medica Infantil Privado ya se ha realizado con antelación revisión de hemocultivos y sensibilidad y resistencia a antibióticos. Sin embargo es necesario seguir monitorizando la frecuencia y conocer los patrones de sensibilidad y resistencia de estos microorganismos para poder implementar esquemas antitímicrobianos empíricos adecuados y racionales.

HIPÓTESIS

La etiología bacteriana de la sepsis neonatal en la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal es similar al del estudio comprendido entre los años 1995-2004 en que había predominio de bacterias *Staphylococcus coagulasa negativa*.

OBJETIVO

Determinar la frecuencia de sepsis neonatal temprana y tardía y conocer los agentes etiológicos implicados, conocer la sensibilidad y resistencia antimicrobiana de Julio del 2011 a Marzo del 2013.

DISEÑO

Estudio descriptivo.

Conocimiento abierto.

Observacional.

Retrospectivo en el periodo comprendido de 2011-2013.

Transversal.

MATERIALES Y MÉTODOS

Universo de estudio

Se analizarán expedientes clínicos de recién nacidos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Star Medica Infantil Privado con diagnóstico de egreso de sepsis neonatal temprana y tardía de Julio del 2011 a Marzo del 2013.

Tamaño de la muestra

Solo se utilizarán expedientes con historia clínica completa, nota de ingreso y hoja de egreso con diagnóstico de sepsis neonatal temprana y tardía. El total de la muestra será de 22 expedientes clínicos.

Criterios de selección

- Recién nacidos con diagnóstico de sepsis temprana y tardía de acuerdo a los criterios operacionales del estudio.
- Recién nacidos de 0- 28 días de vida.

Criterios de exclusión

- Expediente incompleto.
- Hemocultivo positivo que se considere que es contaminación.
- Edad del paciente mayor a 28 días

Población elegible

Pacientes atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Star Medica Infantil Privado en el período de Julio del 2011 a Febrero del 2013

Análisis Estadístico

Los datos obtenidos se reunieron en la hoja de recolección de datos diseñada para el estudio. Los datos obtenidos se vaciaron en Hoja de cálculo de Microsoft Excel 2010 para su análisis. Se determinarán la frecuencia y la distribución de los casos de sepsis neonatal temprana y tardía. Los resultados de los hemocultivos se expresaran en valores crudos y porcentajes.

Definiciones operativas

Sepsis neonatal temprana

Enfermedad infecciosa documentada con resultado positivo en uno o más hemocultivos de muestras tomadas durante las primeras 72 hrs de vida extrauterina, con datos clínicos o de laboratorio sugestivos de infección.

Sepsis neonatal tardía

Enfermedad infecciosa documentada con resultado positivo en uno o más hemocultivos de muestra tomada entre las primeras 72 horas y el día 28 de vida con datos clínicos o de laboratorio sugestivos de infección.

VARIABLES

Edad

Sexo

Peso

Edad de inicio de los síntomas

Gérmes aislados

Antibióticos

Calendario

Trabajo realizado entre Febrero y Abril de 2013

Inicio: Febrero 25

Terminación: Mayo 24

3 horas diarias aproximadamente en la realización de dicha investigación.

RECURSOS

Recursos humanos

Investigador: Dr. Rolando Alois Sueldo Laos

Actividad: recolección de datos, búsqueda bibliográfica y redacción del trabajo.

Dedicando a la investigación 8 horas semanales.

Investigadora: Dra. Patricia Saltigeral Simental.

Actividad: supervisión y asesoramiento del protocolo de estudio. Dedicando a la investigación 4 horas semanalmente.

Investigadora: Dra. Magali Mirano Silva

Actividad: supervisión y asesoramiento del protocolo de estudio. Dedicando a la investigación 4 horas semanalmente.

Recursos materiales

Computadora

Papelería

Fotocopias

Viajes, viáticos y hospedaje.

VALIDACIÓN DE DATOS

Se utilizará estadística descriptiva: proporciones y porcentajes.

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

Se usarán tablas y gráficas (pastel, barras, histograma, etc).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

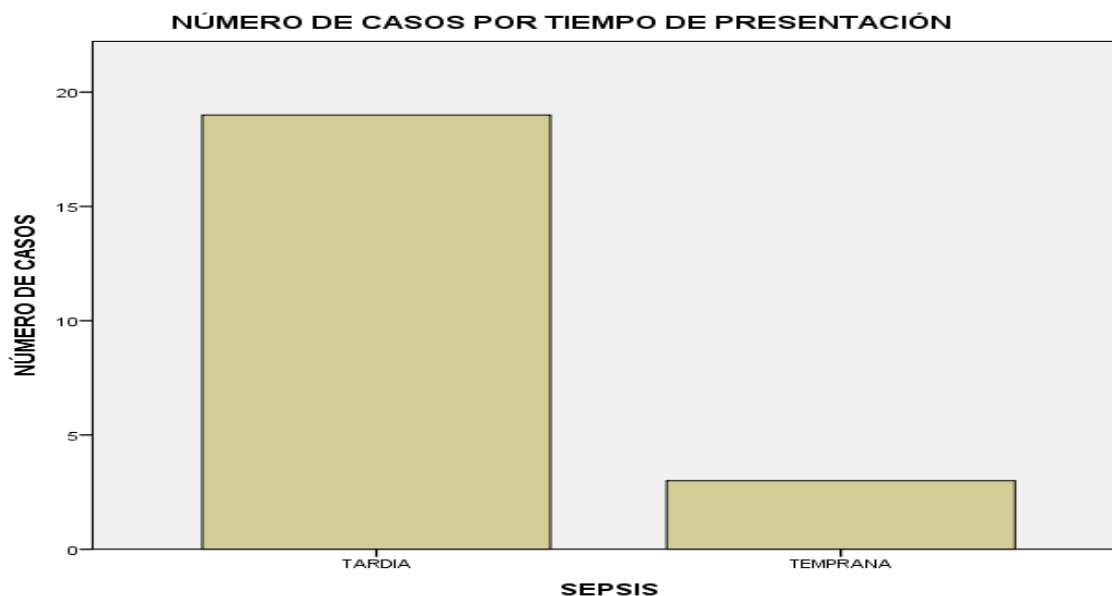
Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud

Titulo segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado.

RESULTADOS

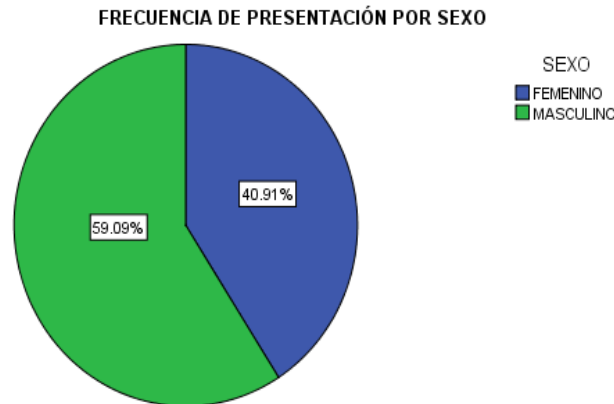
Se revisaron un total de 132 hemocultivos durante el período comprendido entre Enero del 2011 y Mayo del 2013 en el Hospital Star Medica Infantil Privado de pacientes con diagnóstico clínico de sepsis neonatal; de los cuales, en 22 hemocultivos se identificó un microorganismo (16.6%) y 110 fueron negativos (83.4%).

De los 22 hemocultivos con germen aislado, 3 de ellos correspondieron a sepsis neonatal temprana (13.6%) y 19 a sepsis neonatal la tardía (86.4%). GRAFICA 1



GRAFICA 1. Número de casos de hemocultivos positivos en sepsis temprana y tardía. Fuente. Expediente clínico.

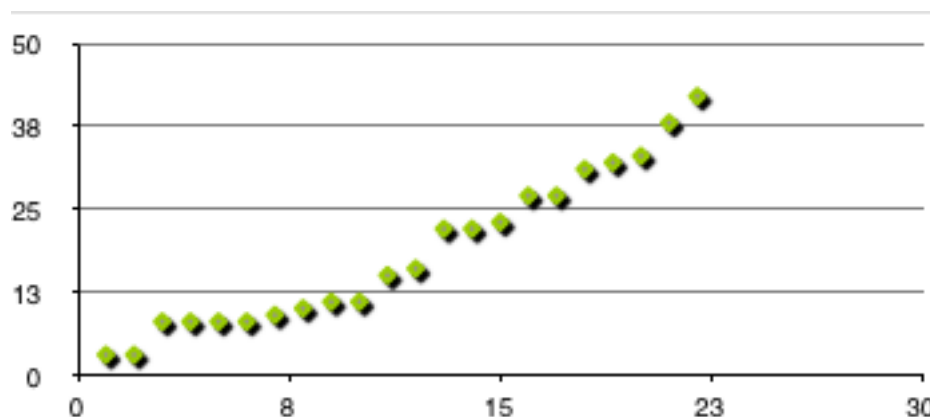
Con respecto a la presentación por sexo, 59% pertenecen al género masculino y 41% al sexo femenino (relación 1:0.6) GRAFICA 2.



GRAFICA 2. Frecuencia de presentación de acuerdo al sexo. Fuente: expediente clínico.

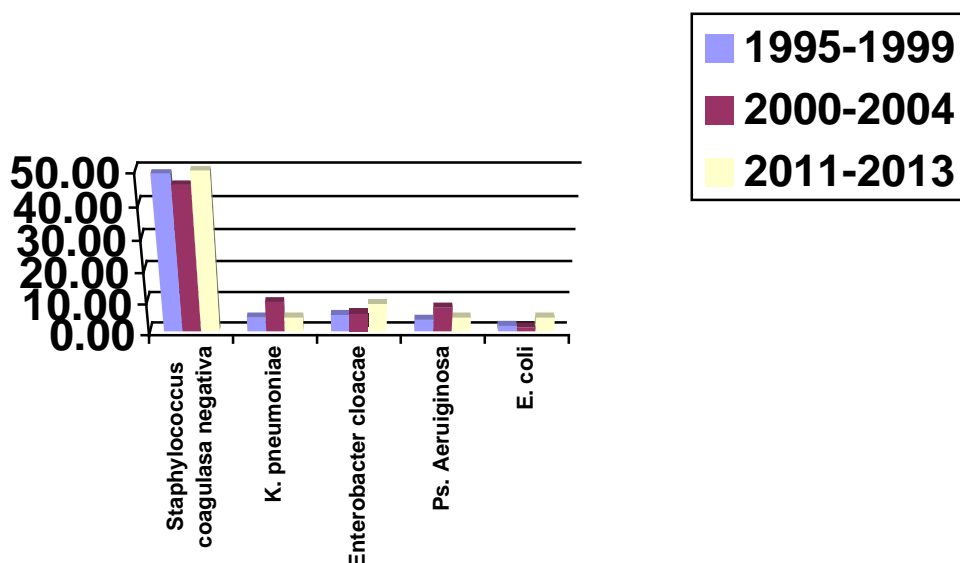
El peso promedio fue de 2.22 kgs. La mediana para la edad de los pacientes con diagnóstico de sepsis temprana (n=3 casos) fue de 2.3 días, mientras que la mediana de edad de los pacientes con diagnóstico de sepsis tardía (n=19 casos) fue de 21.4 días

La edad promedio de inicio de las manifestaciones clínicas de todos los pacientes fue de 18.9 días GRAFICA 3. La mediana del resultado definitivo en el hemocultivo en sepsis neonatal temprana se obtuvo al día 2.6 días y al 3.6 días en sepsis neonatal tardía.



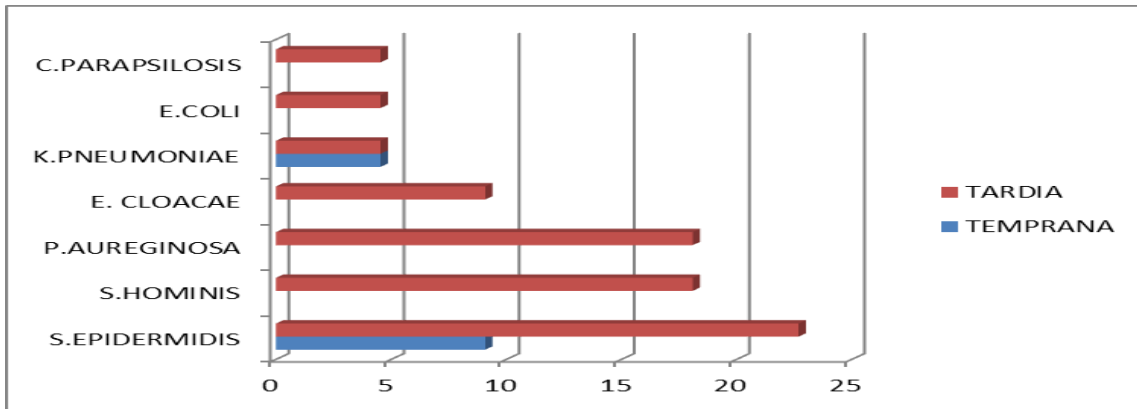
GRAFICA 3. Edad de inicio de las manifestaciones clínicas. Fuente: expediente clínico.

En la GRAFICA 4 se observan los agentes etiológicos predominantes en sepsis neonatal en general, el *Staphylococcus epidermidis* fue el más frecuente, 31.8% de los casos, seguido de *Staphylococcus hominis* (18.18%), y *Pseudomonas aeruginosa* (18.18%). También se realizó una comparación con los resultados obtenidos en estudios previos en el mismo hospital.



GRAFICA 4. Frecuencia (%) de microorganismos más comunes aislados en hemocultivos de recién nacidos con sepsis neonatal comparada entre los periodos 1995-1999, 2000-2004 y 2011-2013 del Hospital Star Médica Infantil Privado. Fuente: Archivo de laboratorio.

En la GRAFICA 5 se observan los agentes que se aislaron en sepsis neonatal temprana; 2 casos de *Staphylococcus epidermidis* (9.09%) y 1 caso de *Klebsiella pneumoniae* (4.55%). Comparándose con los encontrados en sepsis tardía; 5 casos de *Staphylococcus epidermidis* (22.7%), 4 de *Staphylococcus hominis* (18.1%), 4 de *Pseudomonas aeruginosa* (18.1%), 2 de *Enterobacter cloacae* (9.09%), 1 de *Klebsiella pneumoniae* (4.54%), 1 de *Escherichia coli* (4.54%), 1 de *Klebsiella oxytoca* (4.54%) y 1 de *Candida parapsilosis* (4.54%)



Grafica 5 .Porcentaje de bacterias aisladas durante sepsis temprana y sepsis tardá. Fuente: Archivo de laboratorio.

Se reporta *S. epidermidis* 100% resistente a meticilina y clindamicina, sensible 100% de vancomicina. *S. hominis* sensible a oxacilina en 75% de los casos, 100% sensible a vancomicina. *P. aeruginosa*, resistente a amikacina, gentamicina, y cefepime, imipenem en 75%, 25%, 100% y 75% de los casos, respectivamente. *E. cloacae*, 100% sensible a imipenem, piperacilina/tazobactam, y gentamicina, 50% sensible a amikacina; resistencia del 100% a ampicilina. *K. pneumoniae*, sensible 100% a amikacina, ceftriaxona, ciprofloxacino y gentamicina y cefepime; 100% resistente a ampicilina. *E. coli* 100% sensible a amikacina, ampicilina, ceftriaxone, gentamicina e imipenem. *K. oxytoca* resistente a amikacina y ampicilina, sensible a ciprofloxacino, gentamicina e imipenem. *Candida parapsilosis* sensible a anfotericina, resistente a fluconazol y voriconazol.

DISCUSIÓN

La sepsis neonatal constituye una de las principales preocupaciones a nivel mundial, pues a pesar de las medidas implementadas para disminuir su incidencia, sigue siendo una de las principales causas de morbi-mortalidad Neonatal.

Se estima que en países industrializados su incidencia es de 0.98/1000 nacimientos, mientras que en países en desarrollo varia de 5.14/1000 hasta 33/1000nacimientos en países como África y Asia. Con una mortalidad, según los datos reportados por la Organización Mundial de la Salud en el 2011 de 15 millones de los recién nacidos vivos, Atribuyendo el 6% de la mortalidad por esta causa a niños menores de 5 años.

Los agentes más frecuentemente involucrados en sepsis neonatal temprana según estudios norteamericanos son *Streptococcus Beta Hemolítico del grupo B* (58.5%), *Escherichia coli* (22%) y *Streptococcus no grupo B* (5.5%), en contraste con los países en desarrollo donde predominan los bacilos entéricos gramnegativos como *E. coli*, *Klebsiella*. En esta revisión los agentes que se encontraron como responsables de sepsis neonatal tardía son similares a lo que se reporta en la literatura (predominio de gram positivos hasta en 60%, especialmente *S. epidermidis*, especies de *enterococcus* y *S. aureus*). En relación a sepsis neonatal temprana llama la atención el incremento de *S. epidermidis*, lo cual probablemente se debe a que los niños son referidos de otros hospitales, ya que el HIP no cuenta con un área de ginecoobstetricia.

Las infecciones fúngicas, especialmente por especies de *cándida* han incrementado en los últimos años debido a la mayor sobrevivencia de recién nacidos prematuros y con bajo peso, que requieren hospitalización prolongada, así como, instalación de catéteres venosos centrales,^{38,39,40} intubación endotraqueal,^{41,42,43} uso de antibióticos de amplio espectro,^{44,45,46} nutrición parenteral,^{47,48} bloqueadores H2^{49,50} y esteroides.^{51,52} En este estudio se encontró una incidencia de 4.5%, menor al 10% que se informa a nivel mundial, con un predominio de *candida parapsilosis* respecto a *candida albicans* que hasta hace poco tiempo era la especie que se identificaba con mayor frecuencia. En estudios recientes se reporta incremento en la incidencia de *C. parapsilosis*, en la actualidad del 23%.

En este estudio la sensibilidad de los antibióticos que se utilizan convencionalmente en sepsis neonatal tardía es similar a la descrita en la literatura; llama la atención el hallazgo de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos en 25% de los casos, con una incidencia reportada en otras Instituciones de nuestro país de 35%.

CONCLUSIONES

En sepsis neonatal tardía los agentes predominantes son grampositivos y dentro de estos el *S. epidermidis*.

Se encontró una resistencia de 100% a metililino por lo que en los casos de sepsis neonatal tardía se deberá considerar un glucopéptido como tratamiento inicial asociado a antibiótico con cobertura para gramnegativos hasta obtener resultados de hemocultivo.

Es importante el uso racional de antibióticos, la duración del tratamiento antimicrobiano para disminuir la resistencia que en momento actual representa un problema importante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nosocomial infections among neonates in high risk nurseries in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. Gaynes RP, Edwards JR, Jarvis WR, Culver DH, Tolson JS, Martone WJ. *Pediatrics* 1996; 98(3 PT 1):357-61
2. Late onset infections of infants in neonatal units. Isaacs D, Barfield C, Clothier T et al. *J Paediatr Child Health* 1996; 32: 158-61
3. Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL et al. The National Institute of Child Health and Human Development neonatal Research Network. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:593-8
4. Incidence, aetiology and resistance of late onset sepsis: A five year prospective study. Hammoud MS, Al-Taiar A, Thalib L, et al. *J Paediatr and Child Health* 2012; 48: 604-9
5. Sepsis in the neonate. Gardner SL. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2009; 21: 121-141
6. Early-onset neonatal sepsis: the burden of group B streptococcal and E. coli disease continues. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. *Pediatrics* 2011;127(5): 817-26
7. The burden of invasive early onset neonatal sepsis in the United States, 2005-2008. Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, et al. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30: 937-941
8. Defining common infections in children and neonates. Haque KN. *J Hosp Infect* 2007;65(suppl):2110-4
9. Time to positivity for detection of bacteremia in neonates. Kurlat I, Stoll BJ, McGowan JE. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 1068-71
10. Performance of the definitions of the systemic inflammatory response syndrome and sepsis in neonates. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. *J Perinat Med* 2012; 40: 587-590
11. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:2-8
12. Risk assessment in neonatal early onset sepsis. Mukhopadhyay S, Puopolo K. *Sem Perinatol* 2012: 409-14
13. Seventy five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. Bizarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallaguer PG. *Pediatrics* 2005; 116(3): 595-602
14. Defining common infections in children and neonates. Haque KN. *J Hosp Infect* 2007; 65 (suppl): 2110-4

15. Recent advances in prevention of sepsis in the premature neonates in NICU. Manzoni P, Rizzollo S, Decembrino L ,et al. *Early Human Dev* 2011; 87 (suppl 1): S31-S33
16. Nosocomial infections among neonates in high risk nurseries in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Pediatrics* 1996; 98 (3Pt 1): 357-61
17. Prevention of nosocomial infections in neonatal intensive care units. Manzoni P, De Luca D, Stronati M, et al . *Am J of Perinat* 2013 (30) 2: 81-87
18. "Sepsis Neonatal: correlación entre antecedentes perinatales y agentes causales". Saltigeral P, Fernandez E, Macías M, Rodríguez MA, González N. *Rev Enf Infecc Pediatr* 1993; 6:51
19. The neonatal "sepsis work up" personal reflections on the development of an evidence based approach toward newborn infections in a managed care organization. Escobar GJ. *Pediatrics* 1999; 103 (1 suppl E); 360-73
20. Time to positivity of neonatal blood cultures:fast and furious? . Khadija G, Devos H, Ieven M, Mahieu L. *J of Med Microb* 2011; 60:446-53
21. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. Committee on fetus and newborn. *Pediatrics* 2012 (129) 5: 1006-1015
22. Incubation time required for neonatal blood cultures to become positive. Jardine L, Davies M, Faoagali . *J Pediatr Ch Health* 2006; 42: 797-802.
23. Aislamiento bacteriológico en neonatos con datos clínicos de sepsis en un hospital pediátrico. López C, Rodríguez MA, Valencia G, et al. *Rev Enf Infecc Pediatr* 2001; XIV (55);78-84
24. Epidemiología de las bacteremias en una unidad de cuidados intensivos neonatal. Vargas A, Escobedo E, Mercado A. *Bol Med Hosp Inf Méx* 1985; 42: 306-308
25. Antimicrobial susceptibility of isolates from neonatal septicemia. Agnihotri N, Kaistha N, Gupta V. *Jpn Infect Dis* 2004; 57: 273-75
26. Bacterial profile of blood stream infections and antibiotic resistance pattern of isolates. Arora U, Devi P. *JK Science* 2007; 9: 186-90
27. Clinical and bacteriological profiles of blood culture positive sepsis in newborns. Shrestha P, Das BK, Bhatta NK et al. *J Nep Paediatr* 2007; 27:64-67
28. Neonatal mortality, the male disadvantage. Naeye R, Burt L, Wright D, Blanc W, Tatter D. *Pediatrics* 1971; 48: 902-906
29. Cognitive and neuropsychological outcomes at 5 years of age in preterm children born in the 2000s. Lind A et al. *Dev Med Child Neurol* 2011;53: 256-62
30. Factors associated with neurodevelopmental outcome at 2 years after very preterm birth: the population-based Nord-pas-de-Calais EPIPAGE cohort.

- Fily A, Pierrat V, Delporte V, Breart G, Truffert P. *Pediatrics* 2006; 117:*Pediatrics* 2006; 117:357-366
31. School difficulties at adolescence in a regional cohort of children who were extremely low birth weight. Saigal S, Hoult L, Streiner D, Stoskopf B, Rosenbaum P. *Pediatrics* 2000; 105: 325-31
 32. Sex differences in outcomes of very low birthweight infants: the newborn male disadvantage. Stevenson D et al. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 83: 182-185
 33. Motor and executive function at 6 years of age after extremely preterm birth. Marlow N, Hennessy E, bracewell M, Wolke D; EPICure Study Group. *Pediatrics* 2007; 120: 793-804
 34. Gender differences in neurodevelopmental outcomes among extremely preterm, extremely-low-birthweight infants. Hintz S, Kendrick D, Vohr B, Kenneth Poole W, Higgins R; NICHD Neonatal Research Network. *Acta Paediatr* 2006; 95: 1239-1248
 35. Preterm male infant needs more initial respiratory and circulatory support than female infants. Elsmén E, Hansen Pupp I, Hellström-Westas L. *Acta Paediatr* 2004; 93: 529-533
 36. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Developmental Neonatal Research Network, 1993-1994. Vohr B et al. *Pediatrics* 2000; 105: 1216-1026
 37. Male gender is associated with intraventricular hemorrhage. Mohamed M, Aly H. *Pediatrics* 2010; 125: 333-39
 38. "Proactive" management of percutaneously inserted central catheters results in decreased incidence of infection in the ELBW population. Golombek et al. *J Perinatol* 2002; 22: 209-13
 39. Effect of a dedicated percutaneously inserted central catheter team on neonatal catheter-related bloodstream infection. Taylor T et al. *Adv Neonatal Care* 2011; 11: 122-28
 40. In-line filtration reduces severe complications and length of stay on pediatric intensive care unit: a prospective, randomized, controlled trial. Jack T et al. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1008-1012
 41. Surveillance of ventilator-associated pneumonia in very-low-weight infants. Cordero L, Ayers L, Miller R, Seguin J, Coley B. *Am J Infect Control* 2002; 30: 32-39
 42. Ventilator-associated pneumonia in very-low-birth-weight infants at the time of nosocomial bloodstream infection and during airway colonization with *Pseudomonas aeruginosa*. Cordero L et al. *Am J Infect Control* 2000; 28: 333-39
 43. Ventilator-associated pneumonia in extremely preterm neonates in a neonatal intensive care unit: characteristics, risk, factors, and outcomes. Apisarnthanarak A, Holzmann-Pazgal G, Hamvas A, Olsen M, Fraser V. *Pediatrics* 2003; 112 (6 Pt 1): 1283-1289

44. Risk factors and prevention of late onset sepsis in premature infants. Downey L, Smith P, Benjamin D. *Early Hum Dev* 2010; 86: 7-12
45. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. Stoll B et al. *N Engl J Med* 2002; 347: 240-47
46. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the national Institute of child health and Human Development Neonatal Research Network 2002-2003. Stoll B et al. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 635-39
47. Healthcare-associated infections in neonates. Zingg W, Posfay-barbe K, Pittet D. *Current Opin Infect Dis* 2008; 21: 228-34
48. Risk of parenteral nutrition in neonates- An overview. Zingg W, Tomaske M, Martin M. *Nutrients* 2012; 4: 1490-1503
49. Ranitidina and late-onset sepsis in the neonatal intensive care unit. Bianconi et al. *J Perinat Med* 2007; 35: 147-150
50. Ranitidina is associated with infections , necrotizing enterocolitis , and fatal outcome in newborns. Terrin G et al. *Pediatrics* 2012; 129: e40-e45
51. Risk factors for nosocomial infections in selected intensive care units in Colombia. Rojas M et al. *J Perinatol* 2005; 25(8): 537-41
52. Metabolic effects of infection and postnatal steroids. Schwarzenberg S, Kovacs A. *Clin Perinatol* 2002; 29(2): 295-312
53. Staphylococcus epidermidis-“the accidental” pathogen. Otto M. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7: 555-67
54. Neonatal intensive care unit bacteremia: emergence of gram positive bacteria as major pathogens. Donowitz et al. *Am J Infect Control* 1987; 15: 141-47
55. Sepsis at a neonatal intensive care unit : a four retrospective study (1989-1992). Leibovitz et al . *Isr J Med Sci* 1997; 33: 734-38
56. Clonal spread and patient risk factors for acquisition of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a neonatal intensive care unit in Italy. Zarrilli R et al . *Journal of Hospital Infection* 2012; 82(4): 260-65
57. Spectrum of *Brevundimonas vesicularis* infections in neonatal period: a case series at a terciary referral center. Karadag et al . *Infection* 2012; 40(5): 509-15
58. Vancomycin and gentamicin in neonates: hindsight, current controversies, and forethought. Dawson PM. *J Perinat Neonatal Nurs* 2002;16:54-72
59. Evaluation and treatment of neonates with suspected late-onset sepsis: a survey of neonatologists practices. Rubin L et al. *Pediatrics* 2002; 110: e42
60. Use of antibacterial agents in the neonate: 50 years of experience with vancomycin administration. Jacqz-Aigrain E, Zhao W, Sharland M, Van Den Anker J. *Sem in Fetal and Neonat med* 2013; (18):28-34
61. Changing patterns in neonatal *Escherichia coli* sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. Bizarro M, Dembry L, Baltimore R, Gallagher P. *Pediatrics* 2008; 121(4): 689-96