



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

**CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA SEPSIS NEONATAL.
C.M.N. 20 DE NOVIEMBRE
EXPERIENCIA DE 5 AÑOS**

No. DE REGISTRO INSTITUCIONAL 293.2017

TESIS PARA OBTENER
EL DIPLOMA DE MÉDICO ESPECIALISTA EN

NEONATOLOGIA

PRESENTA

DRA. KAREN TERESA FRANCO HERNANDEZ

ASESOR DE TESIS

DR. MANUEL CAZAREZ ORTIZ

CIUDAD DE MÉXICO,

JULIO 2017



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.

AUTORIZACIONES

DRA AURA ARGENTINA. ERAZO VALLE SOLÍS
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL CMN 20 DE
NOVIEMBRE

DR. MANUEL CÁZAREZ ORTÍZ
PROFESOR TITULAR DE NEONATOLOGÍA, CMN 20 DE NOVIEMBRE.

DR. MANUEL CÁZAREZ ORTÍZ
MÉDICO ESPECIALISTA ADSCRITO AL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA.
CMN 20 DE NOVIEMBRE.

DRA KAREN TERESA FRANCO HERNANDEZ
RESIDENTE DE NEONATOLOGIA, CMN 20 DE NOVIEMBRE

ÍNDICE

DEDICATORIA	4
AGRADECIMIENTOS	5
RESUMEN	6
ABSTRACT	7
INTRODUCCIÓN	8
MARCO TEÓRICO	10
MATERIAL Y MÉTODOS	20
RESULTADOS	21
DISCUSIÓN	48
CONCLUSIONES	52
BIBLIOGRAFÍA	54

DEDICATORIA

A DIOS quien me dio la fe, la fortaleza, la salud y la esperanza para terminar este trabajo.

A mis padres: Ángela y Abel, quienes han sido mi ejemplo a seguir, a quien les debo la vida y son mi razón de ser, mi triunfo es el de ustedes, ¡los amo!

A mi vida José Muñoz, quien me brindó su amor, su cariño, su estímulo, su apoyo constante durante todo este tiempo.

A los que nunca dudaron que llegaría a esta meta: mi hermano Abelito, mis eternos amigos y hermanos, Elizabeth, Araceli, Nayeli, Patricia, Johnatan, muchas gracias

AGRADECIMIENTOS

A Dios. *Por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos, por ser mi fortaleza día con día y siempre brindarme su infinita bondad.*

El agradecimiento más profundo y sentido va para mi familia. Sin su amor, colaboración e inspiración habría sido imposible llevar a cabo mi residencia médica.

Debo agradecer de manera especial y sincera al Dr. Manuel Cazares por aceptarme en este centro medico nacional 20 de noviembre, y por aceptar a realizar esta tesis bajo su dirección. Su apoyo y confianza en mi trabajo y su capacidad para guiar mis ideas ha sido un aporte invaluable, no solamente en el desarrollo de esta tesis, sino también en mi formación.

A mis amigos y compañeros, quienes de una u otra forma han intervenido en mi desarrollo personal y profesional.

A todas las personas que han formado parte de mi vida profesional, a quienes me encantaría agradecerles su amistad, consejos, apoyo, ánimo y compañía en los momentos más difíciles de mi vida. Algunas están aquí conmigo y otras en mis recuerdos y en mi corazón, sin importar en donde estén quiero darles las gracias por formar parte de mí, por todo lo que me han brindado y por todas sus bendiciones. Para ellos: Muchas gracias y que Dios los bendiga.

RESUMEN

Introducción: La sepsis neonatal es una causa importante de muerte en pacientes críticamente enfermos, sobre todo en países en vías de desarrollo donde 5 millones de pacientes fallecen en el periodo neonatal debido a esta causa

Material y métodos. La investigación correspondió a un diseño transversal. Se estudió a los recién nacidos prematuros con diagnóstico de sepsis en la Unidad de Cuidados Intensivos de Enero 2012 a Diciembre del 2016.

Objetivo: identificar la frecuencia de sepsis neonatal en la unidad de cuidados intensivos neonatales atendidos en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre de enero del 2012 a diciembre del 2016.

Resultados: se obtuvo una frecuencia de sepsis en el 49 %, la sepsis tardía se presentó en el 53 %, la sepsis tardía correspondió al 47 %, la frecuencia de sepsis con germen aislado fue del 38 %, los gérmenes predominantes fueron gram positivos ,principalmente stafilococo(62%),le siguieron en frecuencia los gram negativos(34%) y hongos (3%). Los signos predominantes en el cuadro septico fueron alteraciones en la frecuencia cardiaca y en la frecuencia respiratoria .

Conclusiones: Se obtuvo un porcentaje de aislamiento muy bajo para sepsis neonatal temprana .El principal agente causal de sepsis tardía fue el *Staphylococcus epidermidis* seguido de *E. coli* y *Klebsella pneumoniae* . Se presentó una mortalidad general del 27.6% en caso de sepsis neonatal encontrando como factores de riesgo significativos al uso de más 3 accesos venosos centrales y a contar con más de 3 eventos quirúrgicos durante su estancia intrahospitalaria.

Palabras clave: sepsis neonatal,temprana ,tardia , prematurez, aislamiento, mortalidad

ABSTRACT

Introduction: Neonatal sepsis is an important cause of death in patients with chronic diseases, especially in developing countries where 5 million patients died in the neonatal period due to this cause

Material and methods. The research corresponded to a cross-sectional design. We studied preterm infants diagnosed with sepsis in the Intensive Care Unit from January 2012 to December 2016.

Objective: to identify the frequency of neonatal sepsis in the neonatal intensive care unit treated at the National Medical Center 20 November from January 2012 to December 2016.

Results: a sepsis frequency was obtained in 49%, late sepsis was present in 53%, late sepsis corresponded to 47%, the sepsis frequency with isolated germ was 38%, the predominant germs were gram positive, Mainly staphylococcus (62%), followed in frequency the gram negative (34%) and fungi (3%). The predominant signs in the septic picture were altered in heart rate and respiratory rate.

Conclusions: A very low percentage of isolation was obtained for early neonatal sepsis. The main causative agent for late sepsis was *Staphylococcus epidermidis* followed by *E. coli* and *Klebsella pneumoniae*. An overall mortality rate of 27.6% was found in cases of neonatal sepsis found as significant risk factors for the use of more than 3 surgical cases during their in-hospital stay.

Key words: neonatal sepsis, early, late, prematurity, isolation, mortality

INTRODUCCIÓN

Cada año en el mundo mueren alrededor de 3.7 millones de recién nacidos (RN) durante las primeras 4 semanas de vida, 35% son debidas a procesos infecciosos. La sepsis es la principal causa de muerte de los pacientes críticamente enfermos en los países en vías de desarrollo. ¹

Estudios anteriores han reportado discrepancias importantes en relación a la incidencia de sepsis neonatal. La incidencia de infección en países subdesarrollados es de 2.2 a 8.6 por cada mil nacidos vivos. En países desarrollados se ha reportado con una frecuencia de 1 a 5 casos por 1000 recién nacidos vivos, pero en las unidades de cuidados intensivos neonatales se informa del 15 al 35% con una letalidad de entre 20-60 % .¹ en contraste con lo reportado en países en vías de desarrollo como India, Pakistán y Tailandia, donde la incidencia es de 2.4 a 16 por cada 1 000 nacidos vivos. En América Latina la incidencia de sepsis neonatal se encuentra entre 3.5 y 8.9 % .²

En México se describe una prevalencia del 5 hasta al 18 %, Romero y cols. en el Instituto Nacional de Perinatología reporta una incidencia de 19 por cada 1 000 recién nacidos vivos. En el Nuevo Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca” la incidencia de Sepsis neonatal reportada fue de 4,7 casos;sin embargo, Leal y cols., cuantificaron en el sureste del país una incidencia de Sepsis neonatal más alta de 32.8 eventos por 1.000 RN vivos. ³

Los microorganismos involucrados muestran variaciones significativas en relación con el tiempo de presentación de la infección (temprana o tardía),³ así como si existe antecedente de prematurez, uso de ventilador, uso de catéteres intravasculares y en general, procedimientos de tipo invasivo para el diagnóstico y tratamiento de los recién nacidos, aunado a las variaciones regionales, inclusive interinstitucionales. Se han descrito como factores de riesgo para adquirir sepsis temprana: bajo peso al nacer, sexo masculino, preclampsia, hipoxia perinatal, ruptura prolongada de membranas amnióticas, fiebre materna, corioamnioitis y prematurez.⁴⁻⁶ La sepsis de inicio tardío se relaciona principalmente con procedimientos de diagnóstico

invasivos o tratamiento durante el periodo de hospitalización. Los agentes involucrados en su etiología son muy variables y dependen del lugar, tipo de institución y país, así como del periodo de estudio. Las condiciones que determinan la etiología de las infecciones del RN están relacionadas con la inmadurez inmunológica propia del recién nacido, los factores de riesgo maternos y los factores ambientales como el uso de profilaxis antimicrobiana o pruebas de tamizaje para la identificación temprana de enfermedades infecciosas durante el embarazo, en países en vías de desarrollo, es probable que el poco o nulo acceso a las intervenciones preventivas favorezca un panorama epidemiológico diferente.⁴

Chin-Han Tsai y cols., observaron que los eventos de Sepsis neonatal por *E. coli* son más comunes en pacientes prematuros y con bajo peso al nacimiento; la fiebre materna durante el parto ($p < 0,035$) y la ruptura de membranas > 24 h ($p < 0,015$) se identificaron como factores de riesgo. En Mexico Ramirez y cols., la edad gestacional < 37 semanas, el peso al nacimiento ≤ 2.500 g, la ruptura de membranas > 18 h y la fiebre materna durante el parto se asociaron a mayor riesgo de Sepsis neonatal.^{5,6}

Se ha descrito que la presentación de sepsis temprana es de dos tercios y en este estudio también lo fue con 102 casos (82%). Los niños con sepsis temprana tuvieron como factor de riesgo prematuridad en 66 (64%), parto distócico 6 (6%) hipoxia moderada a severa 23 (19%).^{17,18} Se encontró aislamiento bacteriológico en 29 por ciento. El INP reporta 19%, Jashi informa 25%, Moreno 28% y Escobar 35%. Es necesario actualizar la información en un hospital de tercer nivel como lo es el Centro Médico Nacional 20 de noviembre, para dirigir correctamente el manejo proporcionado, así como seguir las guías nacionales e internacionales sobre el manejo de la sepsis neonatal, de acuerdo a nuestra población.

MARCO TEÓRICO

La sepsis es una de las patologías más frecuentes en la etapa neonatal. En los últimos años se han llevado a cabo múltiples consensos y reuniones en los cuales se han propuesto nuevos términos; pero los criterios y definiciones resultantes aún poseen una especificidad insuficiente, lo que favorece diagnósticos erróneos, tratamientos inadecuados y dificulta la comparación de los diferentes estudios. El papel del clínico frente a un neonato con sospecha de sepsis es uno de los desafíos más frecuentes y difíciles en la práctica clínica diaria en Neonatología.

La mortalidad por infección severa puede ser del 20% al 40%.¹ En las últimas décadas se ha observado muy poca disminución en la mortalidad atribuida a infección a pesar del uso de antibióticos de amplio espectro y de los cuidados de soporte.

Las definiciones de sepsis y de los procesos relacionados con ésta se introdujeron inicialmente en los adultos. En 1992 se reúne la American College of Critical Care Medicine y Society of Critical Care Medicine (ACCM-SCCM) y se mencionan por primera vez términos como: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis severa, shock séptico, síndrome de disfunción multiorgánica. En 2005 se reúne el Foro Internacional de Sepsis, el cual crea un consenso para definir parámetros de sepsis en pacientes pediátricos y neonatales.^{2,3}

El SIRS que presentan los pacientes adultos y en pacientes pediátricos esto no es aplicable a los neonatos ya que estos responden de forma diferente al proceso infeccioso, los neonatos presentan dificultades en su diagnóstico, que están ensombrecidas por la inmadurez de los sistemas de órganos y fisiología de transición. Por ejemplo, los valores de presión arterial normal para la edad gestacional y la edad postnatal no han sido establecidas, en particular en los neonatos de muy bajo peso de Nacimiento (RNMBPN, <1500 g), principalmente debido a que la presión sanguínea por sí sola no pueden identificar el gasto cardiaco

anormal, perfusión de órganos, y el suministro de oxígeno, a continuación, se describen algunos conceptos:

LA SEPSIS NEONATAL: es una infección con manifestaciones sistémicas que se presenta en la etapa neonatal, considerando una edad menor de 28 días de vida y es una causa importante de morbi-mortalidad especialmente en los prematuros. ^{4,5,}

Se clasifica de acuerdo al tiempo de aparición en temprana y tardía, esta clasificación ayuda a guiar la terapia con antibióticos ya que implica diferencias en el mecanismo de transmisión y el predominio de los microorganismos causantes de la sepsis. ^{6,7}

SEPSIS NEONATAL DE APARICIÓN TEMPRANA: Es la presencia de bacteremia o meningitis bacteriana en las primeras 72 horas de vida extrauterina, en caso de infección por *Streptococcus* del grupo B se considera hasta los 7 días ^{6,7} y es resultado de la transmisión vertical de las bacterias de las madres a los recién nacido antes o durante el nacimiento. Intervienen tanto factores maternos como neonatales. ^{8,9}

SEPSIS DE APARICIÓN TARDÍA: es la que se produce después de 72 h de vida y en mayores de 7 días en los recién nacidos a término, hasta los 90-120 días y se atribuye a la transmisión horizontal de patógenos adquiridos después del nacimiento. ⁹

Factores de riesgo

Se han identificado factores asociados a sepsis en el neonato como son la prematurez, el bajo peso al nacimiento, la colonización rectovaginal por *Estreptococo* del Grupo B, la ruptura de membranas de tiempo prolongado, la presencia de fiebre intraparto, la colocación de cerclaje cervical, la corioamnionitis, antecedente de cultivo vaginal positivo. ¹⁰

Prematurez

La sepsis neonatal afecta a 19 de cada mil prematuros que nace. Las alteraciones inmunitarias están relacionadas con la edad gestacional; mientras mayor sea el grado de prematuridad, mayor es la inmadurez inmunológica y, por ende, aumenta el riesgo de infección.^{11,12} La transferencia placentaria materna de IgG al feto comienza a las 32 semanas de gestación. El recién nacido depende por lo tanto de anticuerpos maternos pasivamente adquiridos, los cuales son transmitidos vía transplacentaria desde las 24 a las 26 semanas de gestación. Los niños prematuros tienen significativamente menores niveles de anticuerpos IgG que los niños nacidos de término. La prematuridad, como principal factor de riesgo, se encuentra asociada a la inmadurez del sistema inmune, esto incluye: 1) bajos niveles de inmunoglobulina relacionados con la disminución de la transferencia transplacentaria de IgG materna;

2) disminución de la función de los neutrófilos y monocitos que se manifiesta con la alteración de la función de quimiotaxis, opsonización y fagocitosis bacteriana.

3) una función de barrera de la piel y las membranas mucosas disminuida. La inmunidad celular y humoral en los recién nacidos no está completamente desarrollada (la actividad fagocítica, la síntesis de inmunoglobulinas, la actividad del complemento o la función de los linfocitos T2). Durante el período intrauterino no existe ningún estímulo inmunológico significativo que active reacciones inmunitarias preventivas^{12,13}

Infección intraamniótica

La infección intraamniótica (IIA) puede afectar los tejidos maternos como la decidua, miometrio y los tejidos de origen fetal (membranas amnióticas y coriónicas, líquido amniótico y cordón umbilical o placenta). Dependiendo de la localización de la infección se puede utilizar los términos amnionitis (líquido amniótico), corioamnionitis (amnios y corion), funisitis (cordón umbilical) y vilitis (placenta). La corioamnionitis es una infección materna que se diagnostica por la combinación de fiebre materna, leucocitosis, taquicardia materna, taquicardia fetal, sensibilidad uterina y olor fétido

del líquido amniótico; ocurre en 50% de los pretérminos que nacen antes de las 30 semanas. Hay una asociación establecida entre IIA, ruptura prematura de membranas ovulares y parto pretérmino. El antecedente de un hijo previo con infección diseminada por Streptococcus del grupo B (SGB) es identificado como uno de los más importantes; este evento se encuentra posiblemente relacionado con una pobre respuesta inmune materna dada por unos bajos niveles de anticuerpos IgG contra los polisacáridos capsulares específicos de SGB. Otros antecedentes, como el bajo nivel socioeconómico de la madre, la mala nutrición durante la gestación, la ausencia de controles prenatales, entre otros factores étnicos y sociales, se asocian como factores de riesgo para desarrollar un cuadro de sepsis neonatal.¹³

Etiología

Los microorganismos involucrados en la sepsis neonatal pueden ser bacterias, virus y hongos. Siendo la etiología de origen bacteriano la más importante. Existe una gran diversidad de microorganismos involucrados y varía a nivel mundial, incluso entre diferentes instituciones de la misma ciudad. En países desarrollados se ha descrito al Streptococcus agalactiae y Listeria monocytogenes, seguida de enterobacterias como los principales agentes causales de sepsis neonatal temprana. Mientras en países en vías de desarrollo como el nuestro los agentes involucrados principalmente son las Enterobacterias Gram negativos (Klebsiella, Escherichia coli, Pseudomonas), con una baja incidencia de organismos Gram positivos (Streptococcus agalactiae del grupo B, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermis o coagulasa negativos, Streptococcus pneumoniae y Streptococcus pyogenes).^{14,15}

El origen etiológico de la sepsis neonatal temprana dependerá de factores como la presencia en la madre de membranas ovulares íntegras o rotas; cuando hay membranas ovulares íntegras se sospecha principalmente de infección por: Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Fusobacterium spp, Bacterioides spp, Peptostreptococcus spp, Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis. Cuando hay ruptura de membranas ovulares los organismos relacionados son el

Streptococo beta-hemolítico del grupo B (EGB) o el *Streptococcus agalactiae* y los Gram negativos entéricos, que son los que con mayor frecuencia se aíslan en el recto y vagina materna al final de la gestación. Cerca de la mitad de infecciones tempranas en los países subdesarrollados son debidas a *Klebsiella*, *Pseudomonas* y *Acinetobacter* spp, los cuales colonizan objetos inanimados como: envases de medicamentos, jabones líquidos y antisépticos, material instrumental dentro de las UCIN. ¹⁶

La sepsis neonatal de aparición tardía (luego de 72 horas de nacido), puede ser consecuencia tanto de patógenos provenientes de la madre, como de adquisición comunitaria o gérmenes nosocomiales. Los patógenos identificados de manera más común son *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa* negativo, *Enterococos* y, en un estado más tardío, *Candida* spp o *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, etcétera, con un perfil de susceptibilidad diferente de los gérmenes aislados en la comunidad. Dentro de los factores que se asocian a su aparición se encuentran el uso de catéteres intravasculares, bajo peso al nacer (<1000 gr), nutrición parenteral con lípidos, cateterismo de vasos umbilicales o transfusiones a través de catéteres centrales. ¹⁷

Los *Staphylococcus coagulasa*-negativos, gérmenes comensales de la piel, provocan cerca de 50% de los casos de sepsis neonatal tardía. Dentro de los factores que provocan esta alta incidencia se encuentra el uso de dispositivos invasivos como catéteres centrales, bajo peso al nacer, prematurez, estancia hospitalaria prolongada. ¹⁸

METODOS DIAGNOSTICOS

Como los signos y síntomas de sepsis neonatal son inespecíficos en la mayoría de los casos, el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno sigue siendo un desafío y requerimos el apoyo de marcadores diagnósticos como índices hematológicos, estudio citoquímico de líquido cefalorraquídeo, reactantes de fase aguda como proteína C reactiva, procalcitonina, citocinas y marcadores de superficie celular entre otros.

Un diagnóstico de sepsis deben contar con la presencia de al menos de 2 de los siguientes criterios y es confirmado con el aislamiento microbiológico por hemocultivo.

1 .Temperatura central $>38,0$ C b o <36 C a pesar de un ambiente servocontrolado, taquicardia, definida como una frecuencia cardíaca media >2 DE más de lo normal para su edad, en ausencia de estímulos externos, drogas, estímulos dolorosos.

2. Taquicardia o Bradicardia, definida como una frecuencia cardíaca media $<$ percentil 10 para la edad en ausencia de utilización de fármacos beta bloqueantes o enfermedades cardíacas.

3. Frecuencia respiratoria > 2 DE más de lo normal para su edad o ventilación mecánica por un proceso agudo no relacionado con enfermedad neuromuscular subyacente, uso de anestesia general, o presencia de apneas.

4. El recuento de leucocitos elevado o disminuido en función de la edad o $>20\%$ de neutrófilos inmaduros o proteína C-reactiva >10 mg/dl. ¹⁹

Los marcadores de infección son, generalmente, tardíos y tienen ciertas características que limitan su utilización y el hemocultivo, que es el patrón oro, además de ser una técnica tardía, no está exento de resultados erróneos. La elección de un marcador biológico en neonatología depende de la calidad de su determinación, precisión, volumen de la muestra, facilidad y rapidez de ejecución, costo, sensibilidad y especificidad. Estos marcadores son complementos de la clínica ayudan a distinguir entre las infecciones bacterianas y virales, a valorar la gravedad inicial de la infección, a preverla y a seguir su evolución. La gravedad potencial y la rapidez de evolución de ciertas infecciones neonatales explican los numerosos trabajos para encontrar el marcador biológico de la infección que sea al mismo tiempo sensible, específico y precoz. Hoy día, el marcador disponible en la práctica cotidiana son las variaciones de los leucocitos y el aumento de las proteínas de la inflamación. ²⁰

Leucocitos: En respuesta a la infección bacteriana, y principalmente bajo la influencia de la Interleucina 8, se observa una neutropenia, polinucleosis y neutrófila. La neutropenia, debido a la adhesión de los polinucleares al endotelio vascular y a su marginación, es precoz y transitoria. Durante la etapa neonatal los límites del recuento leucocitario, porcentaje de formas inmaduras o de neutrófilos, y los índices derivados de los mismos son muy variables, pudiendo observarse leucocitosis franca o leucopenia sin relación a infecciones. Los valores de normalidad son diferentes a lo largo de las primeras horas de vida y existen múltiples circunstancias (factores maternos, obstétricos y neonatales) que pueden alterar su valor. ²⁰

Reactantes de fase aguda.

Los reactantes de fase aguda son proteínas inespecíficas producidas, en su mayoría, en el hígado o secretadas por leucocitos ante infecciones, traumatismos e inflamación. El estímulo para su síntesis procede de citocinas como la interleucina 6 (IL-6) o el factor de necrosis tisular alfa (FNT alfa). Aunque la mayor parte no son específicas de las infecciones son muy utilizadas en el diagnóstico precoz de las mismas. ²⁰

Proteína C Reactiva (PCR)

Es la prueba más utilizada como marcador de la infección bacteriana, de modo particular en el período neonatal. La PCR no pasa la placenta y su concentración en el recién nacido no está influenciada por la de su madre. El retraso en el aumento de la síntesis hepática de la PCR inducida por la IL-6 explica que al principio de toda infección se pueda observar una concentración normal de PCR. Así el valor predictivo de la PCR aumenta con el tiempo y es máximo a las 24-48 horas desde el principio de la infección. Por ello, se recomiendan determinaciones repetidas. ²⁰

La sensibilidad para el diagnóstico de infección neonatal varía del 43 al 100% y la especificidad del 41 al 92%, según los estudios. La sensibilidad aumenta muy claramente con la realización de una segunda determinación entre las 24 y las 48 posteriores a una primera determinación negativa. Bastantes trabajos recientes han

confirmado el interés de la determinación de la PCR para evaluar la eficacia de la antibioticoterapia. Además, la concentración inicial de la PCR se correlaciona con la duración del tratamiento.

Procalcitonina (PCT)

La PCT es una proteína de 14 KDa conocida desde 1984. Su semivida plasmática es de unas 25 horas y su concentración en el sujeto sano es $< 0,5 \mu\text{g/L}$. Aumenta hasta 10.000 veces en caso de infección bacteriana. Su aumento se produce después del de la IL-6 y antes del de la PCR. La mayor parte de los estudios en el adulto, el niño y el recién nacido han mostrado una mejor especificidad de la PCT respecto a la PCR en las infecciones bacterianas. Sin embargo, la existencia de un pico de PCT el primer día de vida a unos $4 \mu\text{g/L}$ necesita adaptar los valores umbral límite en función de la edad del recién nacido.²¹

Hemocultivo: Es el estándar de oro que nos comprueba un episodio de sepsis. La cantidad de sangre que se requiere para un hemocultivo es menor que en el adulto ya que los RN tiene una mayor de concentración bacteriana en sangre durante la bacteriemia, sin embargo algunos estudios han demostrado que hasta una cuarta parte de todos los recién nacidos con sepsis tienen bacteriemia que involucra un conteo de colonias bajas ($<4\text{UFC/ml}$) y dos tercios de los menores de 2 meses de edad tienen recuentos $<10\text{UFC/ml}$, por lo que se requiere al menos 1 a 2 ml de sangre para incrementar la probabilidad de recuperación microbiológica.

Contaminación de hemocultivo: No todos los hemocultivos son clínicamente significativos. Se acepta un porcentaje de contaminación que varía entre un 2 a 3 % ya que constituye un indicador de calidad y se atribuye principalmente al momento de la toma de la muestra, ya que la posibilidad que se contaminen en laboratorio es remota. Se han propuesto algunas recomendaciones que permiten predecir una bacteriemia, sin embargo, la decisión final de la significancia clínica de un hemocultivo positivo, depende en última instancia de la presentación clínica y del curso de la enfermedad en un paciente determinado.²⁰ El "Estándar de oro" para el diagnóstico de sepsis en cualquier grupo etario es la presencia de dos hemocultivos positivos, sin embargo, en pediatría y en especial en neonatología los resultados

positivos llegan a ser sólo a 30% debido a factores como antibióticos previos, antibióticos en la madre, cantidad de sangre insuficiente, mal procesamiento de la muestra. En ocasiones, el número de casos con alta sospecha de sepsis, pero con cultivos negativos, rebasa el número de casos probados. Si se sospecha sepsis relacionada con catéter debe realizarse cultivo simultáneo de sangre obtenida del catéter y de una vía periférica. Fischer y colaboradores encontraron que al tomar 1 ml de sangre la sensibilidad es aproximadamente de 30 a 40%, mientras que con 2-3 ml se puede lograr una sensibilidad de 70 a 80%.²²

TRATAMIENTO

El tratamiento de la sepsis en el RN no se reduce a la administración de antibióticos, sino que también existen otras medidas muy importantes que ayudan a disminuir la mortalidad en los últimos años . Es necesario iniciar la terapéutica antibiótica inmediatamente después de tomar las muestras para cultivo. En la sepsis precoz, el tratamiento empírico inicial debe cubrir los gérmenes del tracto genital materno. La asociación ampicilina + gentamicina y/o amikacina + cefotaxime son adecuados. En la sepsis tardía el enfoque es diferente según se trate de infecciones hospitalarias o de la comunidad. Para las hospitalarias se deben elegir los esquemas antibióticos según la sensibilidad de los gérmenes prevalentes en cada unidad. Para la sepsis de la comunidad el tratamiento empírico inicial es igual al de la sepsis precoz. Los recién nacidos medicados deben ser reevaluados en 48 a 72 horas para: a) descartar infección en aquellos con exámenes negativos, índices hematológicos normales y evolución clínica compatible con patologías neonatales no infecciosas, b) adecuar el esquema antibiótico en recién nacidos con cultivos positivos o cultivos negativos con alta sospecha de sepsis.²³

En términos generales la adecuada selección de un antibiótico está basada en: Epidemiología local, vía de administración, adecuada dosificación, sitio anatómico de compromiso, características del germen y perfil de resistencia y edad gestacional. Una vez que se reciben los hemocultivos y estos identifican el germen causante, se procede a realizar el De-escalamiento, consistente en colocar antibióticos específicos para el germen según la sensibilidad del antibiograma,

disminuyendo el espectro antimicrobiano y/o el número de antibióticos, esto provoca disminución en la “presión antibiótica” lo que reduce: la resistencia bacteriana, los efectos adversos y los costos. Se recomienda la monoterapia si es identificado el germen, para disminuir resistencia bacteriana según la sensibilidad. Las infecciones causadas por bacterias resistentes, así como el uso inadecuado de antibióticos con pobre actividad in Vitro; se asocian a una alta mortalidad, larga estancia hospitalaria e incremento en el tiempo de utilización de la ventilación mecánica. En relación con la terapéutica empleada una revisión Cochrane del año 2014, no se encontró pruebas de que un régimen de antibiótico pueda ser mejor que otro en el tratamiento de la sepsis neonatal t, por lo que las recomendaciones se siguen haciendo en base a la experiencia y las resistencias particulares de cada centro hospitalario.²³

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo y analítico, durante el periodo comprendido de 1ro de enero del 2011 al 31 de diciembre del 2015.

Se tomaron en cuenta los registros de todos los recién nacidos en el periodo señalado, obteniéndose un total de 521 expedientes, de estos solamente 258 cumplieron con criterios para su inclusión en el estudio, por lo tanto, se realizó la evaluación de los casos con muestra a conveniencia.

Se determinaron los siguientes criterios

CRITERIOS DE INCLUSION:

Neonatos con diagnóstico de sepsis neonatal atendidos en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre I.S.S.S.T.E. de enero del 2012 a diciembre del 2016.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

Neonatos con diagnóstico de sepsis que no hayan nacido en nuestra Institución.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

Neonatos con expediente clínico incompleto, sin los datos requeridos para el desarrollo del proyecto.

Se efectuó estadísticas descriptivas que incluyeron: frecuencia y porcentaje para variables cualitativas; promedio y desviación estándar para las variables cuantitativas debido al tamaño de la muestra. Se describió con mediana con mínimos y máximos y las variables categóricas con frecuencia relativa (porcentajes). Para la comparación de variables numéricas se utilizó la prueba t de Student para la contratación de variables categóricas; se consideró significancia estadística una $p=0 < 0.05$. Se presentó los resultados a través de gráficos y tablas.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 350 expedientes durante el periodo comprendido de 1 de enero del 2011 a 1 de enero del 2015 con diagnóstico de sepsis neonatal, se incluyó solo a los pacientes que hayan cumplido por lo menos 2 criterios de sepsis neonatal, clínicos o bioquímicos .

Se obtuvieron 258 pacientes que tuvieron sepsis comprobada , que correspondió al 49 % de la población ingresada a la unidad de cuidados intensivos , de los cuales la distribución de acuerdo a sexo fue de 129 pacientes del sexo femenino y 129 del sexo masculino además fueron clasificados de acuerdo a la edad gestacional en recién nacidos de término y pretermino , estos a su vez subclasificados en preterminos temprano (menor de 34 semanas) y tardío (34-36.6 semanas) , así como el peso para la edad gestacional en peso bajo y peso adecuado, no hubieron pacientes con peso elevado. El 28.3% en los recién nacido fueron de término y 71.3 % recién nacidos de pretermino, en cuanto este grupo, el subgrupo de los pretermino temprano correspondió al 43.8 % de la población y el tardío 28.3% de la población total.

CLASIFICACION DEACUERDO A EDAD GESTACIONAL Y SEXO						
CLASIFICACION	Frecuencia =n	Porcentaje %	SEXO		PESO	
			Masculino	Femenino	PAEG	PBEG
RN Termino	73	28.3	37	36	62	11
RN Pretermino	185	71.7	92	93	132	53
RNPT Temprano	112	43.4	55	57	77	35
RNPT Tardio	73	28.3	36	37	55	18

Tabla 1 se reporta frecuencia y porcentaje, RN: recién nacido.
Fuente: expedientes archivo clínico CMN 20 de Noviembre.

La edad gestacional fue de una media de 38 semanas \pm 2 semanas de gestación, con un mínimo de 37 y un máximo de 41 semanas, en los recién nacidos pretermino la media fue de 32 semanas \pm 3.3 semanas, con un mínimo de 25 semanas y un máximo de 36.6 semanas. El peso mínimo de nuestra población fue de 450 gramos y el máximo de 3450 gramos

CARACTERISTICAS DE LA POBLACION		
	RN TERMINO	RN PRETERMINO
EDAD GESTACIONAL	38 \pm 2 (37-41)	32 \pm 3.3 (25-36.6)
PESO	2.700 \pm 750 (2030-3450)	1700 \pm 250(450-1998)

Tabla 2. Se reporta media, desviación de estándar, mínimo y máximo, RN: recién nacido
Fuente: expedientes archivo clínico CMN 20 de Noviembre.

La estancia intrahospitalaria fue de una media de 32 días \pm 32 días, se observó que el grupo de los recién nacidos de termino tuvieron más tiempo de estancia intrahospitalaria con una media de 33 \pm 51.6 días con un mínimo de estancia intrahospitalaria y un máximo de 363 días, en comparación con los recién nacidos pretermino con una media de 23.7 \pm 22,días , con un mínimo de 1 día y un máximo de 44 días.

Los procedimientos quirúrgicos fueron más realizados en los recién nacidos de termino con una media de 3 y un máximo de 6 procedimientos quirúrgicos durante su estancia intrahospitalaria en comparación con los recién nacidos pretermino de 4 días. Los accesos venosos centrales que tuvieron los recién nacidos de termino fue de una media de 2 \pm 1 con un mínimo de 1 y \pm un máximo de 6, fue muy similar en los recién nacidos pretermino, en cuanto a los días de permanencia de los catéteres centrales la estancia fue mayor también en los recién nacidos de termino con una media de 27.5 \pm 49.6 vs 18 \pm 20 en los recién nacidos pretermino.

Los eventos de sepsis fueron similares en la media de ambos grupos sin embargo los recién nacidos de término tuvieron un máximo de 6 eventos de sepsis durante su estancia intrahospitalaria en comparación con los recién nacidos de término con un máximo

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACION

	RN TERMINO	RN PRETERMINO
ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA	33± 51.6 (1-363)	23.7± 22.5 (1-54)
PROCEDIMIENTOS QX	2.1± 1.3 (0-6)	1.1± 1.06 (0-4)
ACCESOS VENOSOS CENTRALES	2 ± 1.2 (1-6)	1.6 ± 0.86 (1-5)
DÍAS DE PERMANENCIA DE ACCESOS VENOSOS	27.5± 49.6 (1-344)	18± 20 (1-154)
NUMERO DE EVENTOS DE SEPSIS	1.5± 0.95(1-6)	1.45± 0.68(1-4)

Tabla 3. Se reporta media, desviación de estándar, mínimo y máximo

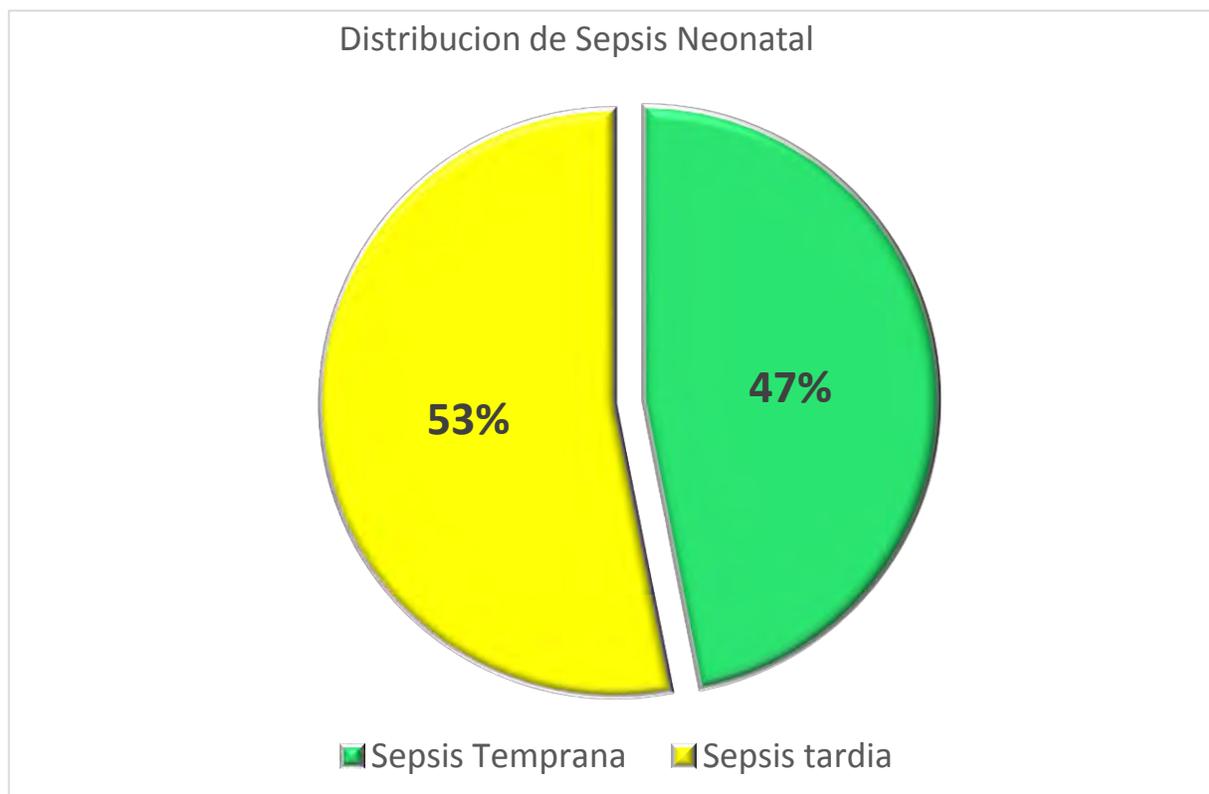
Fuente: expedientes archivo clínico CMN 20 de Noviembre.

La sepsis comprobada se presentó en el 49 % de la población ingresada en la unidad de cuidados intensivos, el 47 % se presentó en la sepsis temprana y el 53 % en la sepsis tardía .

SEPSIS		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SEPSIS TEMPRANA	121	47
SEPSIS TARDIA	137	53
TOTAL	258	100.0

Tabla 3 Se reporta media, desviación de estándar, mínimo y máximo

Fuente: expedientes archivo clínico CMN 20 de Noviembre.



Grafica 1.Distribucion de sepsis neonatal

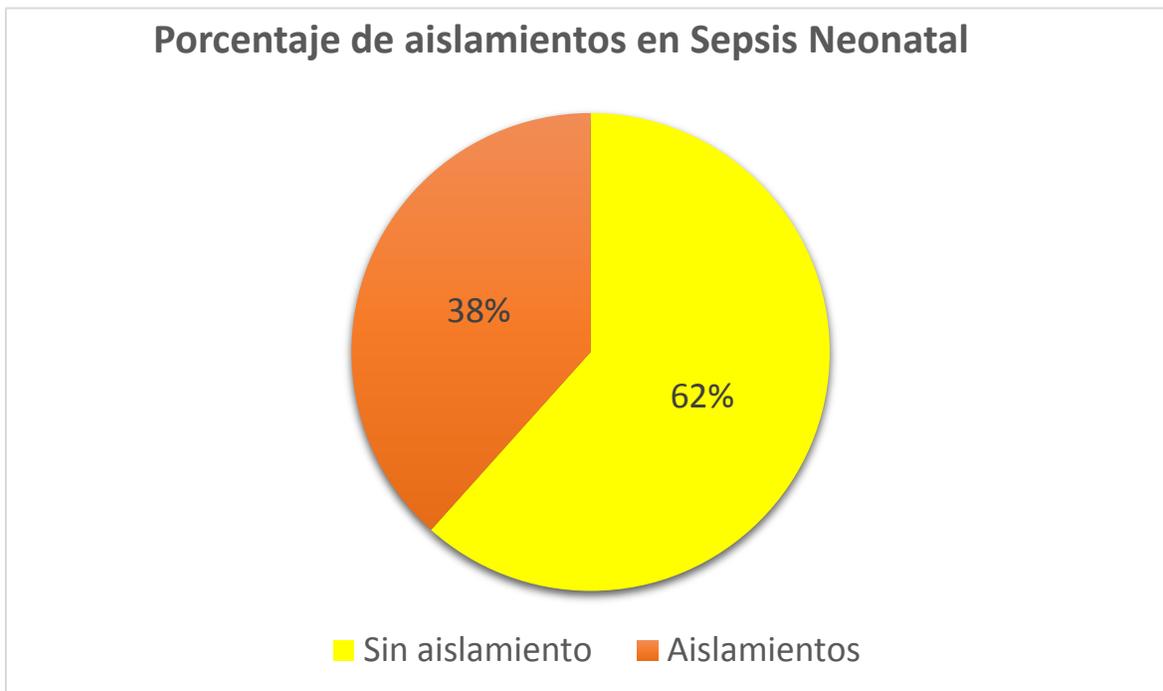
Fuente: expedientes archivo clínico CMN 20 de Noviembre.

En la siguiente tabla se resume los signos más frecuentes observados en la sepsis temprana y tardía, el signo más frecuente observado en la sepsis temprana fue la taquipnea seguida de la apnea, en la sepsis tardía fue la taquicardia, seguido de fiebre.

SIGNOS	SEPSIS	SEPSIS TARDIA
	TEMPRANA	
Taquicardia o bradicardia	88%	100%
Taquipnea	93%	74%
Apnea	92%	68%
Fiebre	38%	100%
Hipotermia	57%	32%
Hipoglicemia o hiperglicemia	73%	84%
PRUEBAS DE LABORATORIO		
Leucocitosis	57%	82%
Leucopenia	43%	18%
Trombocitopenia	2%	54%
Proteína C reactiva	65%	100%
Procalcitonina	93%	100%

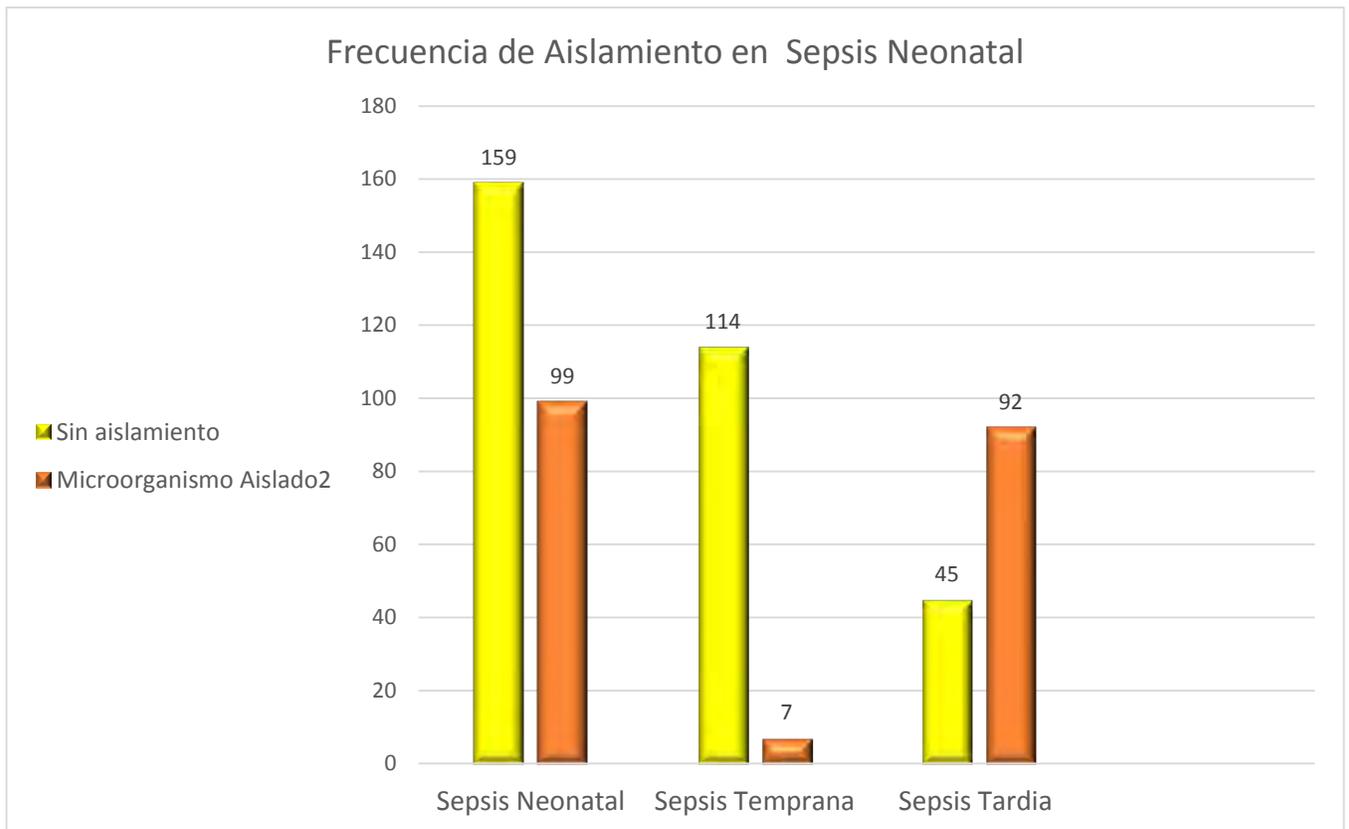
Tabla 4 Se reporta porcentaje de los signos y pruebas analíticas más frecuentes en la muestra
Fuente: expedientes archivo clínico CMN 20 de Noviembre.

El porcentaje de aislamiento en todos los casos de sepsis neonatal en la unidad de cuidados intensivos, el 62 % no presento aislamiento, el 38 % se aisló algún tipo de germen .



Grafica 2. Porcentaje de aislamiento en la sepsis neonatal
Fuente: expedientes archivo clínico CMN 20 de Noviembre.

La frecuencia de aislamiento fue de 99 casos y 159 sin aislamiento, en la sepsis temprana se aisló algún microorganismo en solo 7 casos de, en 114 casos no hubo aislamiento, en la sepsis neonatal tardía se aislaron 92 casos y solo 45 casos no hubo aislamiento.



Grafica 3. Porcentaje de aislamiento en la sepsis neonatal

Fuente: expedientes archivo clínico CMN 20 de Noviembre

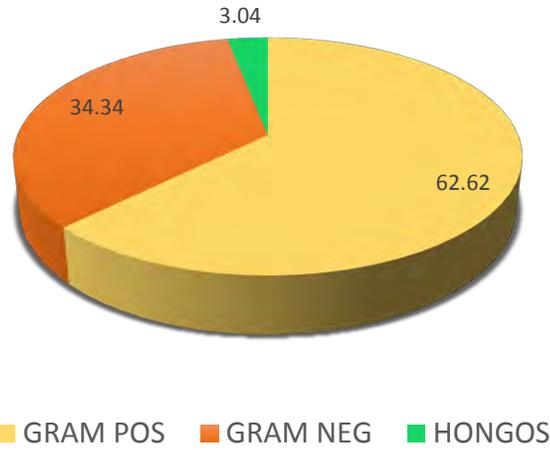
Los gérmenes presentados en la sepsis tardía el 86 % (n=6) correspondió a los gram positivos, los gramnegativos en el 14 % (n=14), en la sepsis tardía los gérmenes aislados fueron en el 60.86% (n=56) los grampositivos, el 35.8 % (n=33) fueron gramnegativos, 3% (n=3) fueron hongos.

Microorganismos de acuerdo al tipo de sepsis				
	SEPSIS TEMPRANA		SEPSIS TARDIA	
		%		%
GRAM POSITIVOS	6	86	56	60.86
GRAM NEGATIVOS	1	14	33	35.86
HONGOS	0	0	3	3.26
TOTAL	7	100	92	100

Tabla 5. Se reporta número y porcentaje.

Fuente: expedientes archivo clínico CMN 20 de Noviembre

AISLAMIENTO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS



Grafica 3. Porcentaje de aislamiento en la sepsis neonatal
 Fuente: expedientes archivo clínico CMN 20 de Noviembre

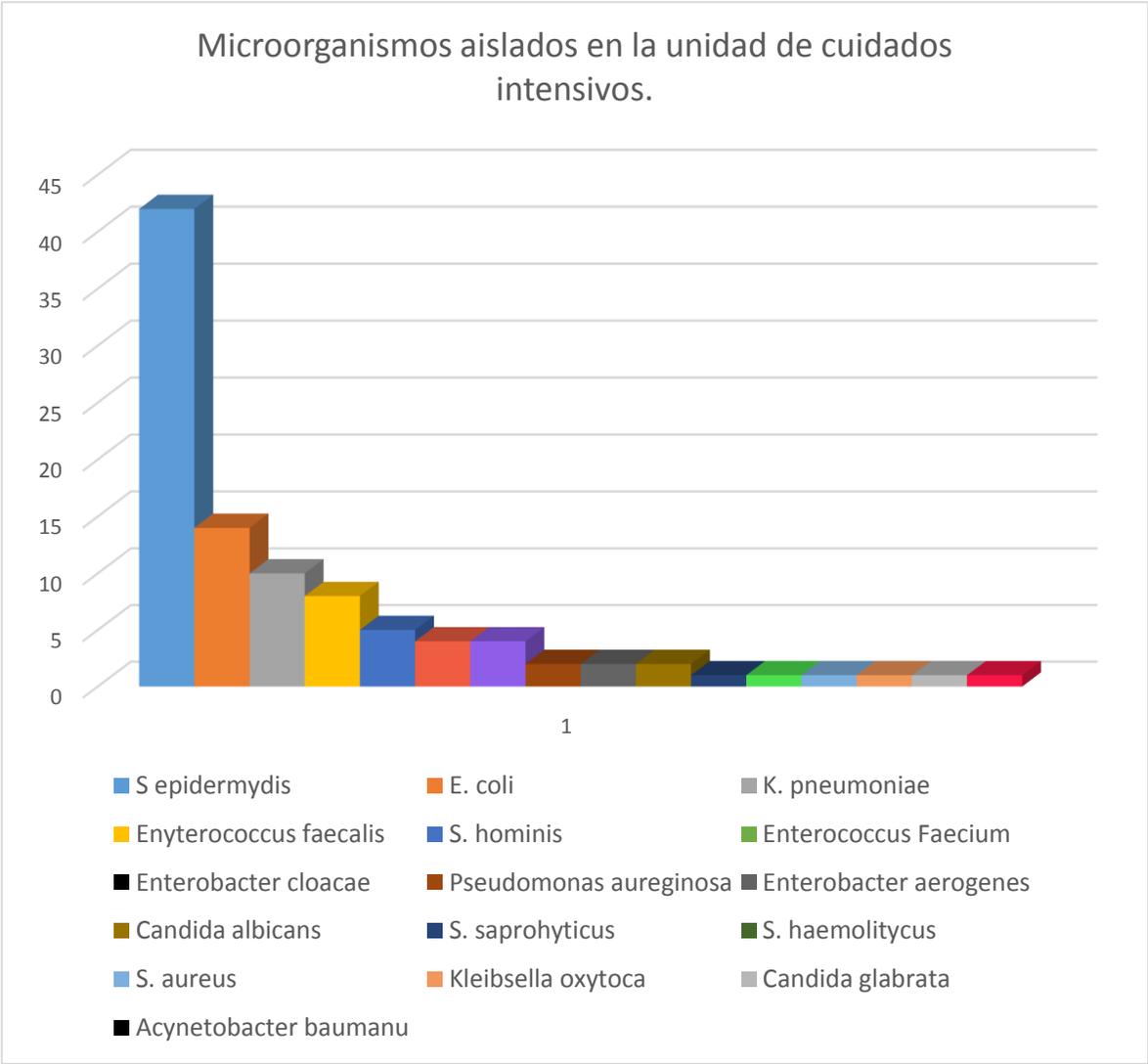
El aislamiento de la sepsis neonatal en la unidad de cuidados intensivos fue en el 62% microorganismos Gram positivos, 34 % Gram negativos y 3% hongos. En porcentaje se observa que en el mayor aislamiento se observó en la sepsis tardía con el 67.1% vs 5.7 % de la sepsis temprana.

Aislamiento de acuerdo al tipo de sepsis



Grafica 4. Porcentaje de aislamiento de acuerdo al tipo de sepsis. Fuente: expedientes archivo clínico CMN 20 de Noviembre

En la tabla 6 y grafica 5 se resume los microorganismos aislados en la unidad de cuidados intensivos, el microorganismo más frecuentemente aislado fue un gram positivo: S.epidermidis en el 42 % de los casos, el microorganismo gramnegativo más frecuentemente aislado fue E. coli, seguido de Klebsiella pneumoniae en el 10 %, los hongos fueron aislados solo en el 3 %.



Grafica 5. Porcentaje de aislamiento de acuerdo al tipo de sepsis. Fuente: expedientes archivo clínico CMN 20 de Noviembre

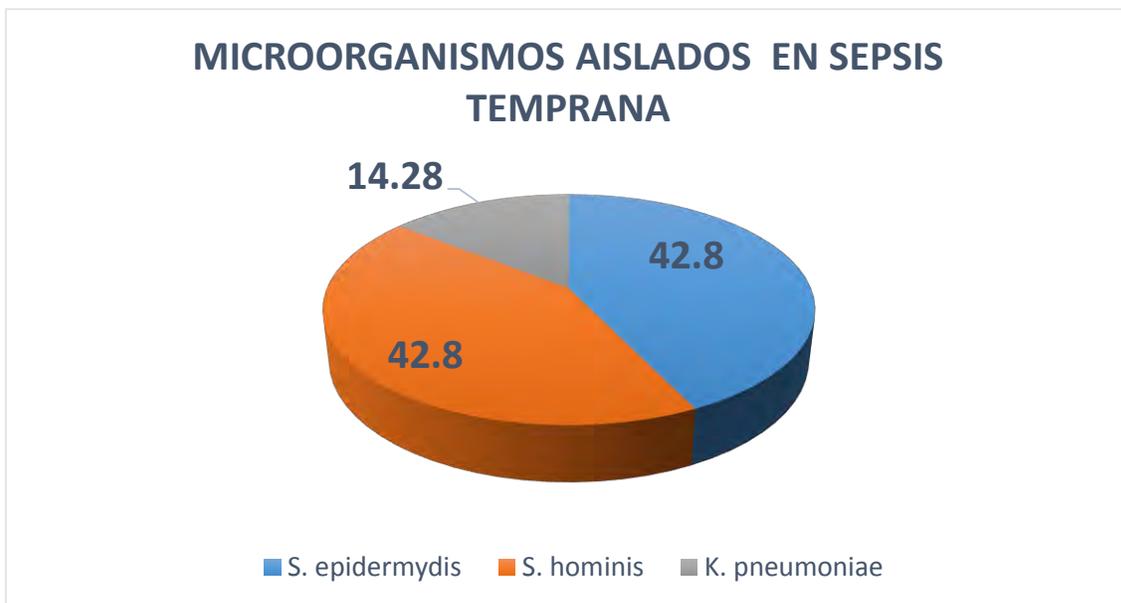
Tabla 6. Tabla general de microorganismos aislados en la sepsis neonatal. Se reporta frecuencia y porcentaje. Fuente: expedientes archivo clínico CMN 20 de Noviembre

Microorganismos Aislados en casos de Sepsis Neonatal

		Frecuencia	Porcentaje total de caso	Porcentaje Casos con microorganismos aislados
N=258	Sin Aislamiento	159	61.6%	
	Con Aislamiento	99	40.4%	n 99 casos =100%
Gram +	<i>S. epidermydis</i>	42	16.3	42.42%
	<i>Enterococcus faecalis</i>	8	3.1	8.08%
	<i>S. hominis</i>	5	1.9	5.05%
	<i>Enterococcus faecium</i>	4	1.6	4.04%
	<i>S. haemolitycus</i>	1	0.4	1.01%
	<i>S. aureus</i>	1	0.4	1.01%
	<i>S. saprophyticus</i>	1	0.4	1.01%
			62	
Total	<i>E. coli</i>	14	5.4	14.14%
	<i>K. pneumoniae</i>	10	3.9	10.1%
	<i>Enterobacter cloacae</i>	4	1.6	4.04%
	<i>Pseudomonas aureginosa</i>	2	0.8	2.02%
Gram –	<i>Acynetobacter baumannii</i>	2	0.8	2.02%
	<i>Kleibsella oxytoca</i>	1	0.4	1.01%
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	0.4	1.01%
	<i>Acynetobacter baumannii</i>	34		34.34%
Total	<i>Candida albicans</i>	2	0.8	2.02%
	<i>Candida glabrata</i>	1	0.4	1.02%

	total	3	3.0.4%
Hongos	Total	258	100.0

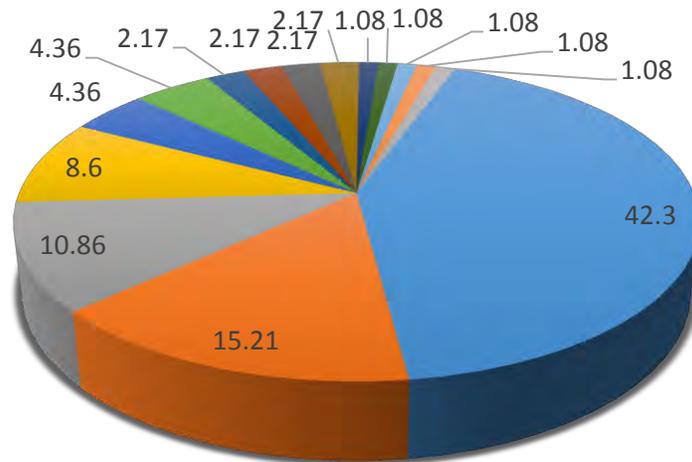
A continuación se muestra en la gráfica número 5 ,los microorganismos aislados en la sepsis temprana el 42 % se aislo S. epidermidis , el 42.8% a K.pneumoniae, y el 14 .2% correspondio a K.pneumoniae



Gráfica 5. Porcentaje de aislamiento en la sepsis temprana.
Fuente: expedientes archivo clínico CMN 20 de Noviembre

Los 5 principales microorganismos aislados en la sepsis tardia ,el S,epidermidis siguió siendo el mas frecuente, seguido de la E. coli en y el 15.2%, S. saprofiticus en el 10.8%, el 8.6% correspondio a Enterococcus faecalis, el 4.36 % Enterobacter cloacae.

GERMENES AISLADOS EN LA SEPSIS TARDIA



- | | | |
|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
| ■ S. epidermydis | ■ E. coli | ■ K. pneumoniae |
| ■ Enterococcus faecalis | ■ Enterobacter cloacae | ■ Enterococcus Faecium |
| ■ S. hominis | ■ Candida albicans | ■ Pseudomonas aureginosa |
| ■ Enterobacter aerogenes | ■ Acynetobacter baumanu | ■ Candida glabrata |
| ■ S. haemolyticus | ■ S. aureus | ■ S. saprohyticus |

Grafica 6. Porcentaje de aislamiento en la sepsis temprana.

Fuente: expedientes archivo clínico CMN 20 de Noviembre

Sepsis Temprana				
		Frecuencia	Porcentaje	
N 121	Sin Aislamiento	114	94.2%	
	Con Aislamiento	7	6.8%	
Microorganismos asilados				
	<i>S. epidermidis</i>	3	2.5	
	<i>S. hominis</i>	3	2.5	
	<i>K. pneumoniae</i>	1	.8	
	Total	121	100.0	
Sepsis Tardía				
N 137	Sin Aislamiento	45	32.8%	
	Con Aislamiento	92	67.2%	
Microorganismos asilados	<i>S. epidermydis</i>	39	28.5	
	<i>S. hominis</i>	2	1.5	
	<i>E. coli</i>	14	10.2	
	<i>K. pneumoniae</i>	10	7.3	
	<i>Enterobacter cloacae</i>	4	2.9	
	<i>Enterococcus faecalis</i>	8	5.8	
	<i>Enterococcus Faecium</i>	4	2.9	
	<i>Candida albicans</i>	2	1.5	
	<i>Acynetobacter baumanu</i>	1	.7	
	<i>Pseudomonas aureginosa</i>	2	1.5	
	<i>Candida glabrata</i>	1	.7	
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	1.5	
	<i>S. haemolitycus</i>	1	.7	
	<i>S. aureus</i>	1	.7	
	<i>S. saprophyticus</i>	1	.7	
		Total	137	100.0

Tabla 7. Tabla general de microorganismos aislados en la sepsis neonatal temprana y tardía.

Fuente: expedientes archivo clínico CMN 20 de Noviembre

RELACION DE FACTORES SOBRE LA IDENTIFICACION DEL MICROORGANISMO EN PACIENTES CON SEPSIS NEONATAL

Se encontró relación estadísticamente significativa de los casos de sepsis neonatal en el incremento de la identificación de microorganismo en el hemocultivo, en los pacientes que presentaron sepsis tardía $p < 0.05$. Los procedimientos quirúrgicos presentaron un incremento en 1.3 veces (0.9 – 1.9) IC 95% sin presentar una relación estadísticamente significativa $p = 0.07$.

El número de accesos venosos centrales presento un incremento del riesgo en 1.1 veces con un IC 95% (0.3 – 3.4) con una relación estadísticamente significativa de $p < 0.05$. Ver tabla 8.

IDENTIFICACION DE MICROORGANISMO		
	OR	Valor de P
DIAS DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA	NV	$p > 0.05$
≥3 ACCESO VENOSO CENTRAL NUMERO	1.1 (0.3 – 3.4) IC 95%	$p < 0.05$
DIAS DE ACCESO VENOSO CENTRAL	NV	$p > 0.05$
PROCEDIMIENTOS QX	1.3 (0.9 – 1.9) IC 95%	$p > 0.05$
PREMATURES	NS	$p > 0.05$
RNPT TEMPRANO	0.75 (0.4 A 1.5 ic 95%)	$p > 0.05$
PBEG	1.1 (0.7 – 1.6) IC 95%	$p > 0.05$
≥3 EVENTOS DE SEPSIS	1.07 (0.42 – 2.7) IC 95%	$p > 0.05$
SEPSIS TARDIA	NS	$p < 0.05$

Tabla 8. Tabla general de microorganismos aislados en la sepsis neonatal temprana y tardía.

Fuente: expedientes archivo clínico CMN 20 de Noviembre

MORTALIDAD EN LOS PACIENTES CON SEPSIS NEONATAL

La mortalidad en nuestra población por sepsis neonatal temprana fue del 6.89 % (n=4) y de sepsis tardía fue del 20.6 % (n=12) otra causa de muerte en la población estudiada fue de 72.4 % (n=40).

Mortalidad por sepsis en la unidad de cuidados intensivos		
	frecuencia	porcentaje
Muerte por sepsis Neonatal Temprana	4	6.89
Muerte por sepsis Neonatal Tardía	12	20.68
Otra causa de Muerte	40	72.43
Total	58	100
Muertes por Sepsis Sin microorganismo identificado	7	43.75
Muertes por Sepsis con microorganismo identificado	9	56.25

Tabla 9. Tabla general de microorganismos aislados en la sepsis neonatal temprana y tardía.

Fuente: expedientes archivo clínico CMN 20 de Noviembre

RELACION DE FACTORES SOBRE LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS NEONATAL

Se analizaron factores que podrían estar involucrados en el riesgo de mortalidad; dentro de los cuales se descartó una relación estadísticamente significativa para incrementar la mortalidad de los días de estancias intrahospitalaria, la edad gestacional, el peso, la sepsis con microorganismo identificado y el mayor número de eventos de sepsis.

El número de accesos venosos centrales presento un incremento del riesgo en la mortalidad de 2.9 veces con IC con una relación estadísticamente significativa de $p = 0.01$ ($X^2=16.1$ $p<0.05$) y los procedimientos quirúrgicos incrementaron el riesgo en la mortalidad de 1.8 veces IC 95% (1.1 – 2.9) con una relación estadísticamente significativa $p= 0.01$ ($X^2=16.1$ $p<0.05$. Ver tabla 9

Mortalidad en Pacientes con Sepsis		
	OR	Valor de P
Dias de Estancia Intrahospitalaria	NV	$p>0.05$
≥ 3 Acceso Venoso Central	2.9 (1.7 – 4.8) IC 95%	$p<0.05$
Dias de Acceso Venoso Central	NV	$p>0.05$
Procedimientos Qx	1.8 (1.1 – 2.9) IC 95%	$p<0.05$
Prematures	1.3 (0.80 – 2.1) IC 95%	$p>0.05$
RNPT temprano	NV	$p>0.05$
PBEG	1.2 (0.68 – 2.14) IC 95%	$p>0.05$
≥ 3 Eventos de sepsis	1.8 (0.4 – 4.3) IC 95%	$p>0.05$
Sepsis con microorganismo identificado	0.78(0.42 – 1.4) IC 95%	$p>0.05$

Tabla 9. Tabla general de microorganismos aislados en la sepsis neonatal temprana y tardía.

Fuente: expedientes archivo clínico CMN 20 de Noviembre

Sensibilidad a Antimicrobianos de los microorganismos Aislados

Se obtuvo el perfil de sensibilidad de acuerdo a los reportes otorgados en el laboratorio de microbiología del CMN 20 de Noviembre de los microorganismos involucrados en los cuadros de Sepsis neonatal. Dado el bajo porcentaje de aislamiento de microorganismos en Sepsis Neonatal temprana se analizaron el total de los pacientes con sepsis con microorganismo aislado siendo un total de 99 casos.

De los 99 casos el 63% correspondió a bacterias Gram positivas dentro de las cuales dividimos para un mejor análisis a los *Staphylococcus spp* y a los *Enterococcus spp.*, el 47% a bacterias Gram negativas y el 3% a hongos.

PERFIL DE SENSIBILIDAD A ANTIMICROBIANOS EN BACTERIAS GRAM POSITIVAS

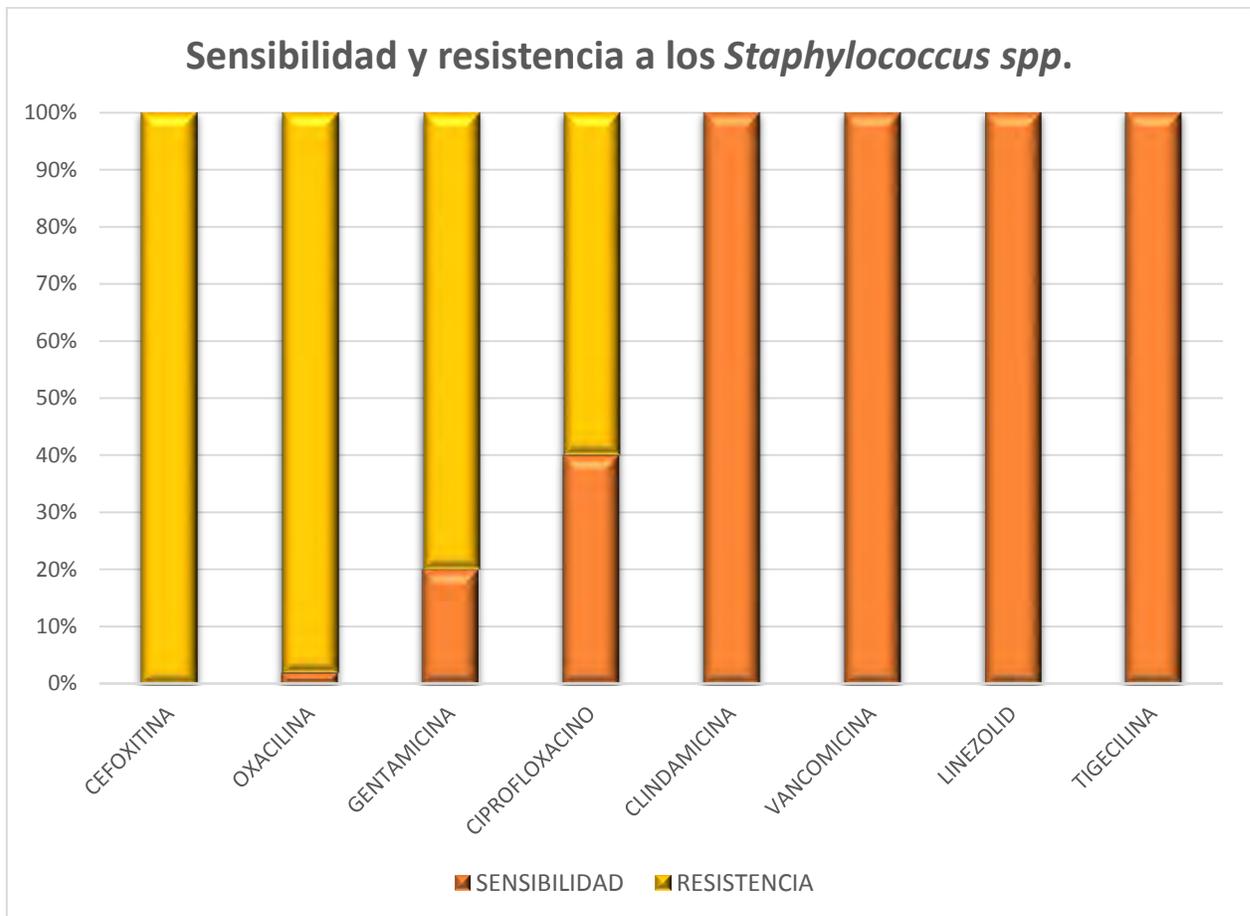
Sensibilidad antimicrobiano del genero *Staphylococcus spp*

De los 50 casos de sepsis secundarios a *Staphylococcus spp* se reportó un porcentaje de resistencia a Gentamicina, Oxacilina y Cefoxitina de 96%,98%,100% respectivamente. Para vancomicina y tiazolidinediona se reportó una sensibilidad del 100% sin encontrar resistencia a este grupo de medicamentos. Otros antimicrobianos menos utilizados en Neonatos como las lincosamidas, las quinolonas y la tigeciclina reportaron una sensibilidad del 88%, 84% y 100% respectivamente. En la figura 7 y tabla 10 se observa el Perfil completo de sensibilidad para cada microorganismo .

Tabla 10. Perfil de la sensibilidad a *Staphylococcus spp*.

Fuente: expedientes archivo clínico CMN 20 de Noviembre

Perfil de sensibilidad Staphylococcus spp.																	
	n	Cefoxitina		Oxacilina		Gentamicina		Ciprofloxacino		Clindamicina		Vancomicina		Linezolid		Tigecilina	
		S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
<i>S. epidermidis</i>	42	0	100%	2.4 %	97.6%	21 .5%	78.5 %	17.2%	92.8 %	5%	95%	100 %	0	10 %	0	1 %	0
<i>S. Saprophiticus</i>	1	0	100%	0	100%	100 %	0	100%	0	100%	0	100 %	0	10 %	0	1 %	0
<i>S aureus</i>	1	0	100%	0	100%	0	100%	100%	0	100%	0	100 %	0	10 %	0	1 %	0
<i>S. haemoliticus</i>	1	0	100%	0	100%	0	100%	0	100 %	100%	0	100 %	0	10 %	0	1 %	0
<i>S. hominis</i>	5	0	100%	0	100%	20%	80%	44%	66%	20%	80%	100 %	0	10 %	0	1 %	0
Total	50	0	100%	2%	98 %	4%	96%	16%	84%	12%	88%	100 %	0	10 %	0	1 %	0



Grafica 7. Sensibilidad y resistencia a los *Staphylococcus* spp .
Fuente: expedientes archivo clínico CMN 20 de Noviembre

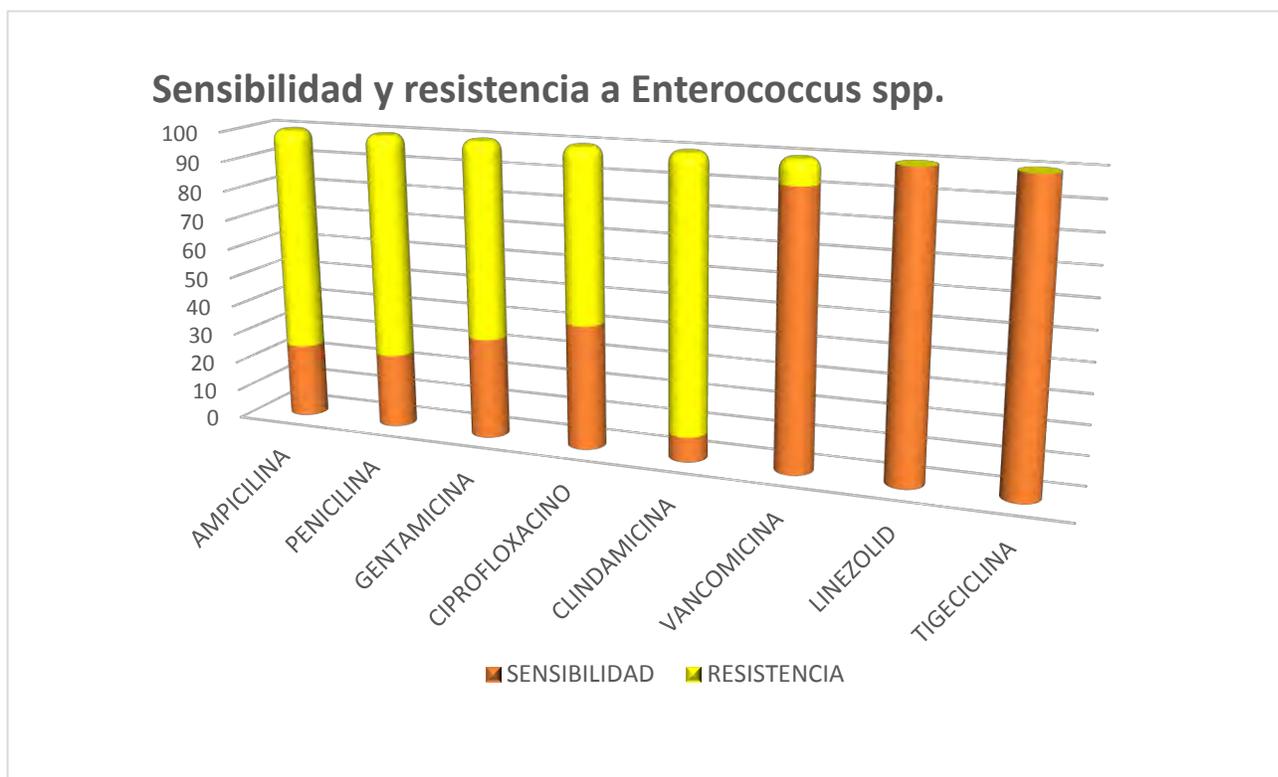
Sensibilidad antimicrobiano del genero *Enterococcus* spp

Para los microorganismos del genero *Enterococcus* spp. Se reportó un porcentaje de resistencia a Ampicilina y penicilina del 75%. Gentamicina presento una resistencia del 66.5%. Para vancomicina se obtuvo una sensibilidad del 92%, sin embargo es importante que para *Enterococcus faecium* se reportó una resistencia del 25%.

Linezolid y tigeciclina fueron sensibles en el 100% de los casos. Otros antimicrobianos menos utilizados en Neonatos como las lincosamidas y las quinolonas reportaron una resistencia del 58% y 91.6% respectivamente.

Perfil de sensibilidad Enterococcus spp.																	
	n	Ampicilina		Penicilina		Gentamicina		Ciprofloxacino		Clindamicina		Vancomicina		Linezolid		Tigecilina	
		S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
<i>E. faecalis</i>	8	37.5	62.5%	25%	75%	25%	75%	50%	50%	12.5%	87.5%	100%	0	100%	0	100%	0
<i>E. faecium</i>	4	0	100%	25%	75%	50%	50%	25%	75%	0	100%	75%	25%	100%	0	100%	0
Total	12	25%	75%	25%	75%	34%	66%	42%	58%	8.4%	91.6%	92%	8%	100%	0	100%	0

Tabla 11. Perfil de la sensibilidad a Staphylococcus spp. Fuente: expedientes archivo clínico CMN 20 de Noviembre



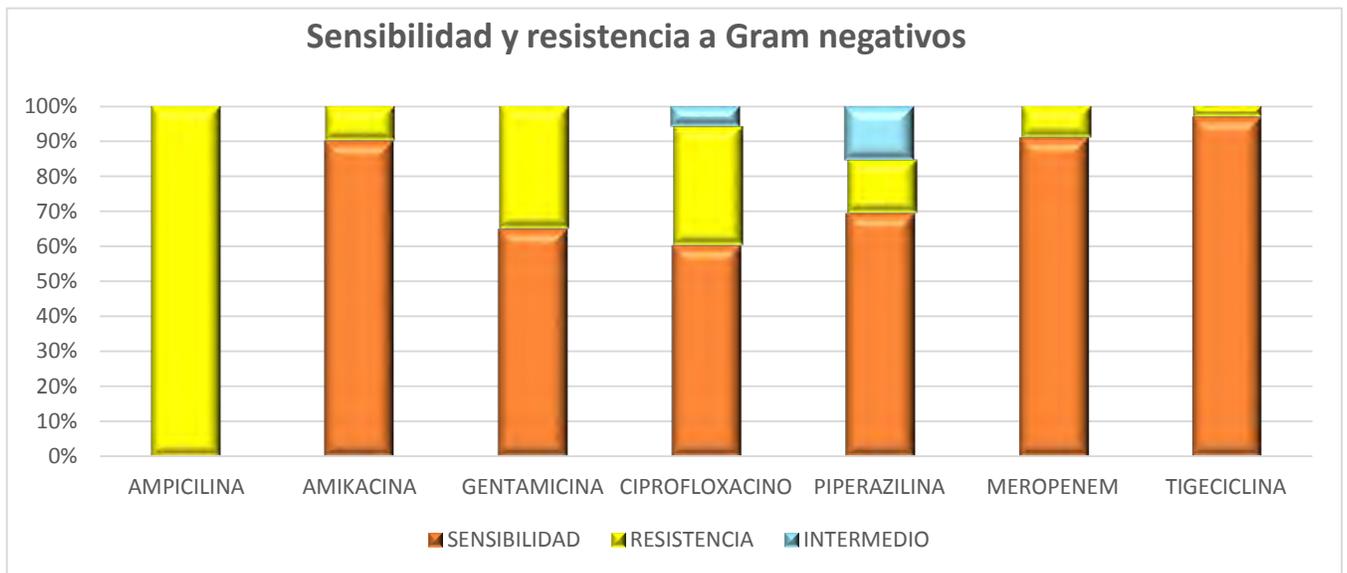
Grafica 8. Sensibilidad y resistencia a los Staphylococcus spp .

Fuente: expedientes archivo clínico CMN 20 de Noviembre

Perfil de Sensibilidad a antimicrobianos en bacterias Gram Negativas

Dentro de este grupo de Bacterias se Aislaron los generos *Escherichia coli*, *KleibSELLA pneumoniae* y *K. oxytoca*, *Enterobacter sp*, *Pseudomonas aureginosa*, *Acinetobacter baumanii*. Estas bacterias presentaron un 100% de resistencia a Ampicilina, mientras para cefalosporinas de primera generación, tercera generacion cuarta generación presentaron una resistencia del 100 %, 85% y 70.5% respectivamente; solo se reportaron sensibles a cefalosporinas las bacterias del genero *Enterobacter sp*. Dentro de los aminoglucosidos; amikacina demostró una sensibilidad del 91% únicamente encontrando resistencia en los géneros *Pseudomonas aureginosa* y *Acinetobacter baumanii*. Para Gentamicina se encontró una sensibilidad del 65%.

Piperacilina tazobactam una ureidopeniciina con inhibidor de beta lactamasas es importante señalar que en el 41% de los casos no fue realizado el antibiograma, sin embargo solo se reportó un 9% de resistencia. Meropenem y tigeciclina presentaron porcentajes de sensibilidad superiores al 90%, reportando 91% y 97% respectivamente. Ciprofloxacino antimicrobiano poco utilizado por posibles efectos adversos reporto una sensibilidad del 94%. El perfil completo de sensibilidad se muestra en la tabla 12 y figura 8.



Grafica 8. Sensibilidad y resistencia a los Staphylococcus spp .

Fuente: expedientes archivo clínico CMN 20 de Noviembre

Perfil de sensibilidad Gram Negativos

	n	Ampicilina		Amikacina		Gentamicin a		Ciprofloxacino			PiperacilinaTazobactam				Meropenem		Tigeciclina	
		S	R	S	R	S	R	S	I	R	S	NV	I	R	S	R	S	R
<i>E. coli</i>	14	0	100%	100%	0	85.7%	14.3%	14.3%	0	85.7%	21.4%	64.3%	14.3%	0	100%	0	10	0
<i>K. pneumoniae</i>	10	0	100%	90%	10%	40%	60%	50%	20%	30%	20%	40%	10%	30%	100%	0	10	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	4	0	100%	100%	0	75%	25%	100%	0	0	75%	25%	0	0	100%	0	10	0
<i>Pseudomonas aureginosa</i>	2	0	100%	50%	50%	50%	50%	100%	0	0	NV	NV	NV	NV	50%	50%	50%	50%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	0	100%	100%	0	100%	0	100%	0	0	NV	NV	NV	NV	100%	0	10	0
<i>Kleibsella oxytoca</i>	1	0	100%	100%	0	100%	0	0	0	100%	100%	0	0	0	100%	0	10	0
<i>Acynetobacter baumanii</i>	2	0	100%	0	100%	0	100%	0	0	100%	NV	NV	NV	NV	0	100%	10	0
Total	34	0	100%	91%	9%	65%	35%	94%	6%	53%	41%	41%	9%	9%	91%	9%	97%	3%

Tabla 12. Sensibilidad y resistencia a microorganismos gram negativos

Fuente: expedientes archivo clínico CMN 20 de Noviembre..

Perfil de sensibilidad a Cefalosporinas de *Gram Negativos*

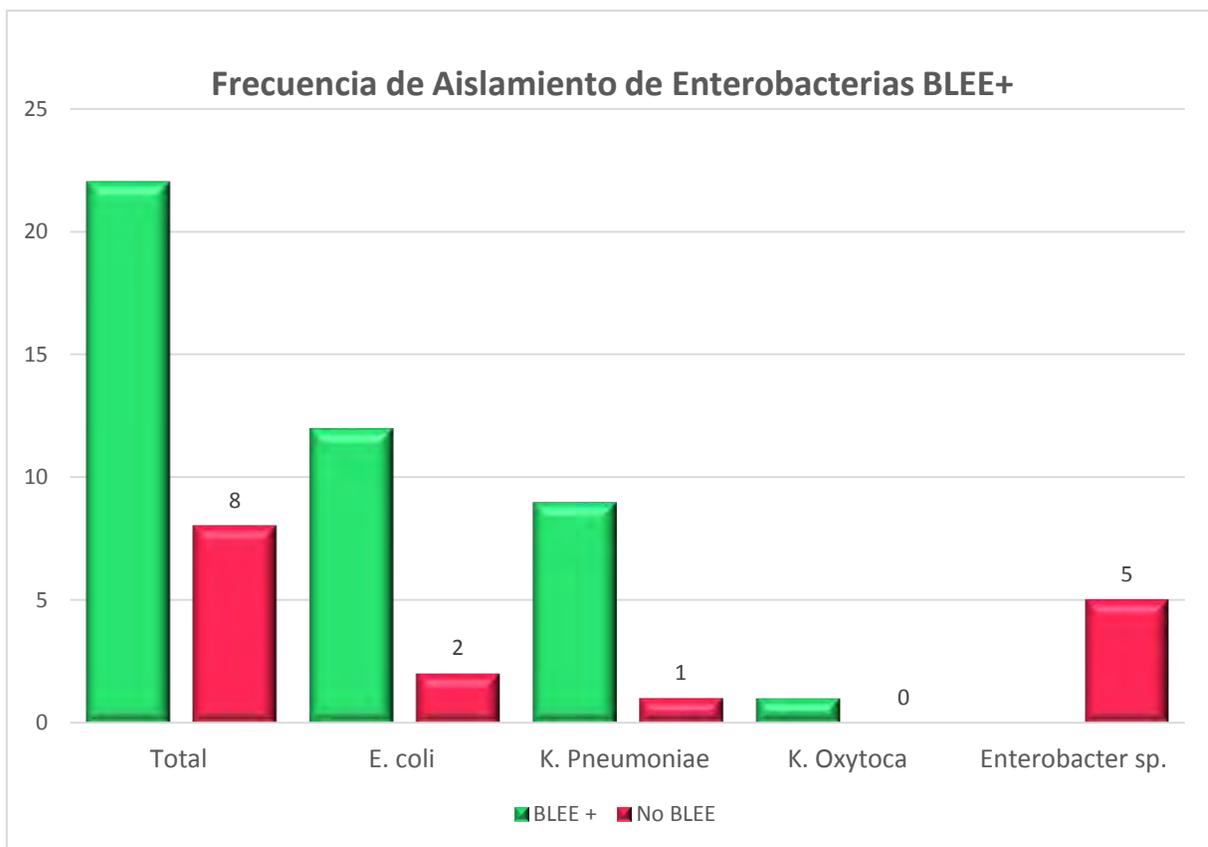
	n	1° generación Cefazolina		3ra Generación Ceftriaxona		4 ° Generación Cefepime		
		S	R	S	R	S	I	R
<i>E. coli</i>	14	0	100%	7%	93%	14%	0	86%
<i>K. pneumoniae</i>	10	0	100%	10%	90%	10%	0	90%
<i>Enterobacter cloacae</i>	4	0	100%	75%	25%	100%	0	0
<i>Pseudomonas aureginosa</i>	2	0	100%	0	100%	50%	50%	0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	0	100%	0	100%	100%	0	0
<i>Kleibsella oxytoca</i>	1	0	100%	0	100%	0	0	100%
<i>Acynetobacter baumanii</i>	2	0	100%	0	100%	0	0	100%
Total	34	0	100%	15%	85%	26.4%	0.6%	70.5%

Tabla 13. Sensibilidad y resistencia a las cefalosporinas en los microorganismos gramnegativos

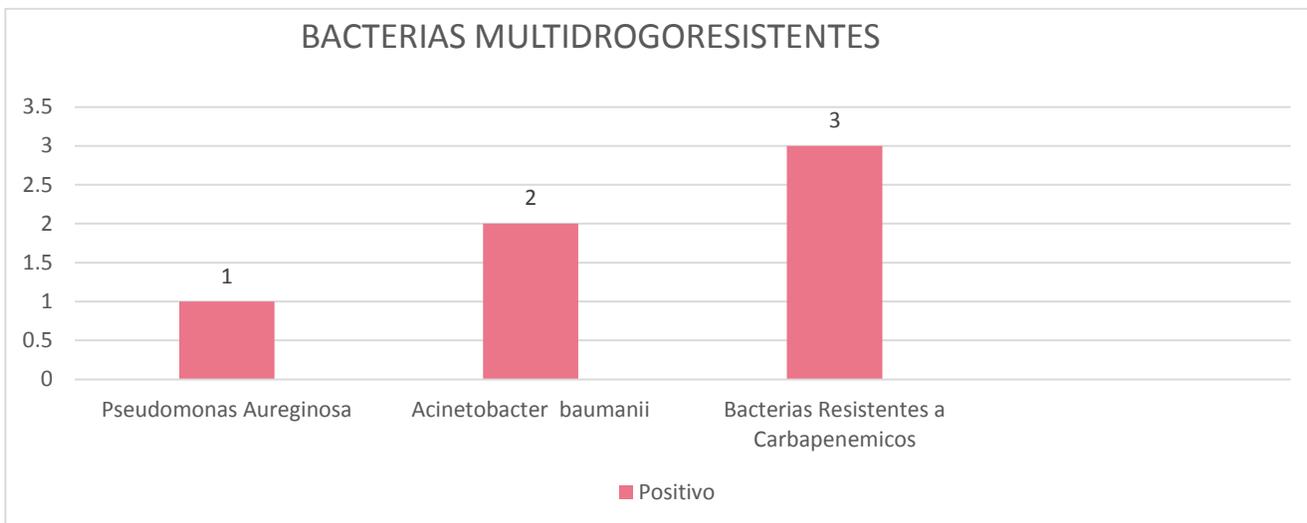
Fuente: expedientes archivo clínico CMN 20 de Noviembre

Al analizar el perfil de sensibilidad se reportaron 22 casos con enterobacterias productoras de beta lactamasas de espectro extendido (BLEE) siendo el 85% de las E. coli y 90% el de las Kleibsella pneumonia. Grafica 9.

Se encontraron bacterias multidrogo resistentes (resistentes a más de 3 grupos de antimicrobianos) dentro del género Pseudomonas aureginosas y Acinetobacter baumannii siendo importante señalar que esta última presento un 100 % de resistencia a carbapenemicos. Grafica 10.



Grafica 9. Frecuencia de aislamiento de enterobacterias BLEE positivas
Fuente: expedientes archivo clínico CMN 20 de Noviembre



Grafica 10. Frecuencia de aislamiento de enterobacterias BLEE positivas
Fuente: expedientes archivo clínico CMN 20 de Noviembre

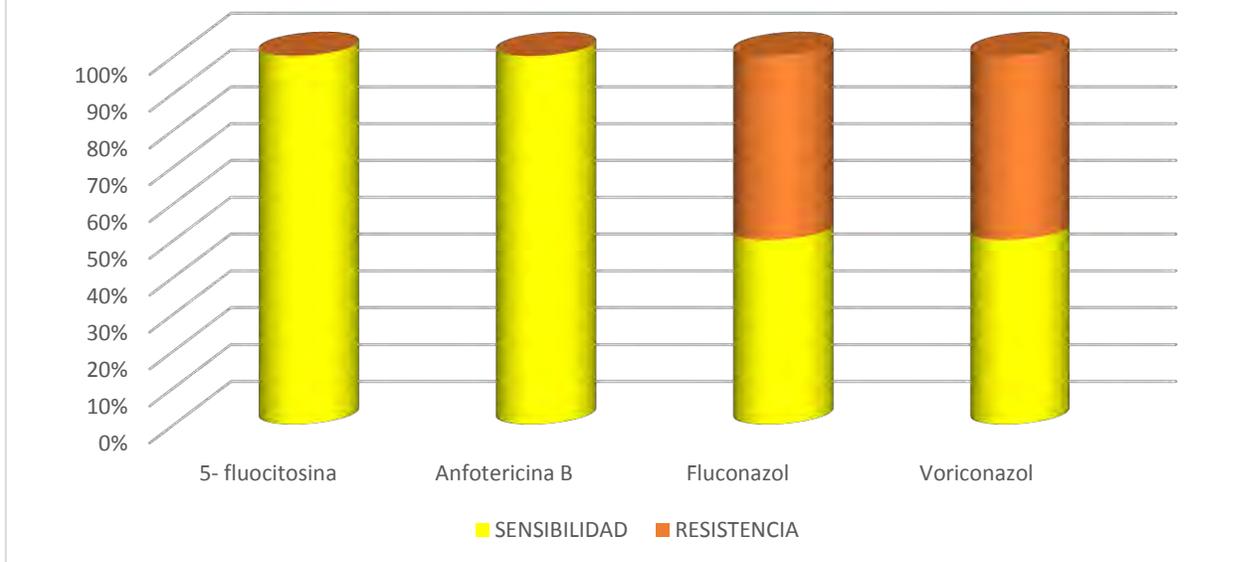
Perfil de Sensibilidad en hongos

Se aislaron dos especies del genero *Candida sp.* 2 casos secundarios a *Candida albicans* y un caso secundario a *Candida glabrata*. Anfotericina B presento una sensibilidad del 100 %, por otro lado *Candida glabrata* fue resistente en un 100% a Fluconazol y voriconazol . en la tabla y figura se muestra completo en perfil de sensibilidad de estos microorganismos.

Perfil de sensibilidad Hongos									
	n	5- fluocitosina		Anfotericina B		Fluconazol		Voriconazol	
		S	R	S	R	S	R	S	R
<i>Candida albicans</i>	2	100%	0	100%	0	50%	50%	50%	50%
<i>Candida glabrata</i>	1	100%	0	100%	0	0	100%	0	100%
Total	3	100%	0	100%	0	33%	66%	33%	66%

Tabla 13. Sensibilidad y resistencia a las cefalosporinas en los microorganismos gramnegativos. Fuente: expedientes archivo clínico CMN 20 de Noviembre

Sensibilidad y resistencia a los hongos



Grafica 10. Sensibilidad y resistencia a los hongos.

Fuente: expedientes archivo clínico CMN 20 de Noviembre

DISCUSIÓN

La sepsis es la principal causa de muerte de los pacientes críticamente enfermos en los países en vías de desarrollo, el recién nacido presenta un mayor de riesgo de adquirir infecciones debido a su inmadurez inmunológica y factores como la prematurez o muy bajo peso. El alto número de casos estudiados en este estudio que abarco 5 años de pacientes hospitalizados con diagnóstico de sepsis confirmada refleja la significancia de este padecimiento para el área de neonatología, ya que el 49% de los pacientes ingresados entre enero del 2011 a 1 de enero del 2015, conto con diagnóstico de sepsis neonatal. Esta prevalencia del 49% es superior a la reportada por otros autores en estudios realizados en nuestro país como leal y cols.

La sepsis neonatal se clasifica de acuerdo al tiempo de aparición en sepsis neonatal temprana y tardía. La sepsis neonatal tardía tuvo una mayor frecuencia en un 53% de los casos. Lo que es explicable debido a la estancia intrahospitalaria con una media de 26.3 días con una DE +- 33.6 y las comorbilidades que presentaron nuestros pacientes con frecuencia de eventos quirúrgicos presentando el 70.5% de los pacientes al menos un evento quirúrgico.

De todos los casos de sepsis se obtuvo un aislamiento del microorganismo mediante hemocultivo en un 38%. Cifra que se encuentra entre los estándares de una unidad de cuidados intensivos neonatales, reportándose por otros autores porcentajes de aislamiento entre 30% y 60 %. (filipino,zea y cols)

Se analizaron factores que podrían tener relación significativa con un incremento en la identificación de microorganismos. Dentro de estos factores en nuestra población la sepsis tardía y el contar durante su estancia intrahospitalaria demostraron una relación estadísticamente significativa mediante X^2 $p < 0.05$.

Los principales microorganismos identificados en pacientes con sepsis neonatal CMN 20 de Noviembre fueron las Bacterias Gram positivas en un 62.6 %, en segundo lugar los bacilos Gram negativos en 34.3% y en último lugar los hongos en un 3%.

En nuestro estudio los microorganismos más frecuentes aislados fueron los Gram positivos siendo los más frecuentes los *Staphylococcus coagulasa* negativos dentro de los cuales el *S. epidermidis* es el principal con el 42.4% de todos los microorganismos aislados. Esto difiere con lo reportado por otros autores en países en vías de desarrollo donde las enterobacterias son la principal causa de sepsis en estudios realizados en nuestro país. Por otro lado esta mayor frecuencia de estafilococos coagulasa negativos responde a nuestro alto porcentaje de identificación de los casos de sepsis tardía y está acorde a lo reportado a nivel mundial y nacional donde los microorganismos Gram positivos son la principal causa de sepsis neonatal.

La prevalencia en la actualidad de los microorganismos Gram positivos como causantes de sepsis neonatal se debe a varias razones, la primera es que son biota habitual de la piel y por otro lado se vuelven resistentes debido al uso indiscriminado de antibióticos en la UCIN, además de que cuentan con factores de adherencia que les permiten fijarse a superficie de catéteres, derivaciones y prótesis formando biofilm lo que les da una cubierta protectora de la fagocitosis y otros sistemas de actividad antimicrobiana (Carballo y cols.)

Otro punto importante que debemos recalcar es que no obtuvimos aislamientos de *Streptococcus agalactiae* y *Listeria monocytogenes*, altamente reportados por la literatura anglosajana, sin embargo confirmamos lo reportado por otros autores mexicanos donde se ha observado una baja incidencia de este microorganismo.

En segundo lugar dentro de microorganismos causantes de sepsis neonatal fueron las enterobacterias en particular la *E. coli* en un 14.1%, seguida de *K. pneumoniae* 10.1% y es importante señalar debido a su letalidad y multiresistencia la presencia de aislamientos de bacterias Gram negativas no fermentadoras *Pseudomonas aureginosa* en un 2% y *Acinetobacter baumannii* en un 1%. Al comparar estos hallazgos con lo reportado en el INper por Perez y cols. coinciden en el hallazgo de enterobacterias como los agentes involucrados en sepsis tardía después de los *Staphylococcus epidermidis*. Sin embargo en el INper la *K. pneumoniae* es más frecuente que la *E. coli*.

Existen pocos trabajos de sepsis neonatal con reportes de resistencias antimicrobianas en Latinoamérica a pesar de las recomendaciones a nivel internacional de dirigir tratamientos antimicrobianos de acuerdo al perfil de sensibilidad de cada unidad hospitalaria.

De acuerdo a los antibiogramas reportados por el laboratorio de microbiología en los expedientes clínicos del CMN 20 de Noviembre no es posible realizar un análisis adecuado de los casos de sepsis temprano debido a su pobre porcentaje de aislamiento el cual no es significativo.

Sin embargo para sepsis tardía con el 67.1% de los casos podemos observar los perfiles de sensibilidad que nos permitan proponer un esquema antimicrobiano empírico para la sepsis tardía.

Los *Staphylococcus sp* como principal causante de sepsis tardía tiene con oxacilino y cefoxitino resistentes en un 98% y 100% de los casos, lo que descarta para su uso de forma empírica como tratamiento en la sepsis tardía a la dicloxacilina y cefalosporinas de primera generación para su tratamiento; dejándonos como primera opción el uso de Vancomicina ya que reporta una sensibilidad del 100%.

Otro grupo de Bacterias dentro de los Gram positivos son los *Enterococcus sp*. Siendo la ampicilina su manejo habitual, esta presentó una resistencia del 75%, acorde a la literatura antimicrobianos con resistencias superiores al 25% no deben ser utilizados lo que nos deja como primera opción a la vancomicina.

Diversos estudios destacan la presencia de resistencias antimicrobianas en enterobacterias siendo uno de los más estudiados la presencia de Beta lactamasas de espectro extendido. En este análisis de 5 años en el CMN 20 de Noviembre se encontró que un 73% son productoras de Beta lactamasas de espectro extendido. La cual es superior al 67% reportado por Perez y cols. Pero inferior al 81% reportado por Lona y cols. En Argentina.

Al analizar de forma completa el perfil de sensibilidad de las bacterias Gram negativas encontramos una resistencia superior al 70% para cefalosporinas de tercera y cuarta generación, 85% y 70.5% respectivamente. Por lo que podemos

sugerir que no se deben utilizar cefalosporinas de forma empírica para tratamiento de sepsis tardía; usarlas únicamente de forma dirigida o en asociación con aminoglicosidos que demostraron una buena sensibilidad. O bien el uso de Meropenem el cual tiene una sensibilidad del 91%. En casos especiales se podría valorar el uso de otros grupos de antimicrobianos. Esta resistencia a cefalosporinas se ha observado en otros centros hospitalarios.

Si bien la frecuencia de Bacilos Gram Negativos no fermentadores es baja es importante señalarlos debido a sus mecanismos de multiresistencia antimicrobiano contando incluso con *Acinetobacter baumannii* y un caso *Pseudomonas sp.* resistentes a meropenem siendo esto un problema a nivel mundial debido a la complejidad de los tratamientos de estas bacterias.

Se confirmó infección fúngica en 3% de los casos, todos secundarios a *candida sp.* Siendo inferior a lo reportado por Izquierdo y Santolaya en su guía de candidiasis invasoras en recién nacidos.

El uso de antibióticos ha influido de forma muy importante en la mortalidad por sepsis, previo a la era de los antibióticos la mortalidad era de hasta el 90%, actualmente se reportan cifras a nivel mundial de una mortalidad entre el 20% y 40%.

Finalmente al analizar la mortalidad general de los pacientes de sepsis fue de 27.6%, cifra inferior a lo reportado por Rodríguez y cols (Rodríguez W, López C et al salud pública de México vol 45 no 2 marzo 2003) y se concuerda con este mismo autor en una mortalidad superior en sepsis tardía. Se buscó asociaciones entre posibles factores de riesgo y la mortalidad y se encontró un incremento en 2.9 veces en los pacientes con sepsis que tuvieron más de 3 o más accesos vasculares centrales durante su estancia $p < 0.05$ y un incremento en la mortalidad en 1.8 veces en aquellos pacientes con sepsis que se realizaron 3 o más procedimientos quirúrgicos durante su estancia $p < 0.05$. esta mayor mortalidad tiene varias explicaciones ya que presentaron varias comorbilidades como malformaciones y a su vez el mayor número de accesos venosos centrales, y cirugías aumenta el riesgo de adquirir procesos infecciosos.

CONCLUSIONES

1. La prevalencia de sepsis neonatal en el periodo de fue de 49 %
2. la mayor parte de los casos corresponde a sepsis tardía lo que se puede explicar por diversos factores como la comorbilidades de los pacientes, la estancia intrahospitalaria y los procedimientos invasivos
3. Debido a que se obtuvo un porcentaje de aislamiento muy bajo para sepsis neonatal temprana no es posible realizar una descripción de la etiología microbiana
4. El principal agente causal de sepsis tardía es el *Staphylococcus epidermidis* en un 42.4% seguido de *E. coli* 14.1 % y *KleibSELLA pneumoniae* 10.1%.
5. Se obtuvo una prevalencia de 3% de infección fúngica por lo que no se requiere de profilaxis anti fúngica
6. Debido al bajo porcentaje de aislamiento no es posible establecer si existen resistencias antimicrobianas en los casos de sepsis temprana por lo que se sugiere continuar con esquema empírico a base de ampicilina/ Amikacina de acuerdo a los estándares nacionales e internacionales
7. Los *Staphylococcus sp* como principal causante de sepsis tardía son oxacilino y cefoxitino resistentes en un 98% y 100% de los casos, lo que descarta para su uso de forma empírica como tratamiento en la sepsis tardía a la dicloxacilina y cefalosporinas de primera generación para su tratamiento; dejándonos como primera opción el uso de Vancomicina ya que reporta una sensibilidad del 100%.
8. Para enterobacterias Gram negativas encontramos una resistencia superior al 70% para cefalosporinas de tercera y cuarta generación. Por lo que podemos sugerir que no se deben utilizar cefalosporinas de forma empírica para tratamiento de sepsis tardía; usarlas únicamente de forma dirigida o en asociación con aminoglicosidos que demostraron una buena sensibilidad. O bien el uso de Meropenem el cual tiene una sensibilidad del 91%. Así

mismo se deben explorar otras opciones de manejo empírico como ureidopencilinas donde el análisis en este trabajo no fue valorable dado el poco porcentaje en que se realizó perfil de sensibilidad para este antimicrobiano.

9. Se presentó una mortalidad general del 27.6% en caso de sepsis neonatal encontrando como factores de riesgo significativos al uso de más 3 accesos venosos centrales y a contar con más de 3 eventos quirúrgicos durante su estancia intrahospitalaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briceño I, Sepsis: Definiciones y aspectos fisiopatológicos. *Medicrit* 2005; 2(8):164-178.
2. López Sastre JB, Coto Cotallo J, Fernández Colomer B. Neonatal sepsis of vertical transmission: an epidemiological study from the "Grupo de Hospitales Castrillo". *J Perinat Med* 2000; 28(4):309-315.
3. Iwashyna TJ, Cooke CR, Wunsch H, Kahn JM. Population burden of long-term survivorship after severe sepsis in older Americans. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(6):1070-1077.
4. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med*. 2013;41(5):1167-1174.
5. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee Including the Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580-637
6. Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA*. 2010;304(16):1787-1794
7. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992;20(6):864-874
8. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013;369(9):840-851
9. Upadhyay A, Aggarwal R, Kapil A, Singh S, Paul VK, Deorari AK. Profile of neonatal sepsis in a tertiary care neonatal unit from India: A retrospective study. *Journal of Neonatology* 2006;20:50-57.
10. Zaidi AK, Huskins WC, Thaver D, Bhutta ZA, Abbas Z, Goldmann DA. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. *Lancet* 2005;365:1175-88

11. Oldman S, Ellis R, Dhar V, Cairo MS. Rationale and potential use of cytokines in the prevention and treatment of neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 1998;25:699-710
12. Hafsa A., Fakruddin M., Hakim M. A., Sharma J. D. Neonatal bacteremia in a neonatal intensive care unit: analysis of causative organisms and antimicrobial susceptibility. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 2011;10(3):187–194.
13. Voelz A., Müller A., Gillen J., et al. Outbreaks of *Serratia marcescens* in neonatal and pediatric intensive care units: clinical aspects, risk factors and management. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2010;213(2):79–87. doi: 10.1016/j.ijheh.2009.09.003
14. Kristóf K., Kocsis E., Nagy K. Clinical microbiology of early-onset and late-onset neonatal sepsis, particularly among preterm babies. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica*. 2009;56(1):21–51. doi: 10.1556/amicr.56.2009.1.2.
15. Hiew Y. F., Charles M., Johnstone M. C., Thompson K. M., Parnell K. D., Penno E. C. Detection of vancomycin heteroresistant *Staphylococcus haemolyticus* and vancomycin intermediate resistant *Staphylococcus epidermidis* by means of vancomycin screening agar. *Pathology*. 2007;39(3):375–377. doi: 10.1080/00313020701330441
16. Bettychacko, Inderpreet.S.Early onset of Neonatal sepsis.*IndianJPediatr*.2005;72:23-26
17. Nawshad.U.A,Azad.C,Mahbul.H,Gary.L.Darmstadt.Clinical bacteriological profile of neonatal septicaemia in a tertiary level Pediatric Hospital in Bangladesh.*Indian Pediatrics* 2002;39:1034-1038
18. Hat Y. R., Lewis L. E. S., Vandana K. E. Bacterial isolates of early-onset neonatal sepsis and their antibiotic susceptibility pattern between 1998 and 2004: an audit from a center in India. *Italian Journal of Pediatrics*. 2011;37, article 32 doi: 10.1186/1824-7288-37-32.
19. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International Pediatric Sepsis Consensus Conference: Definitions for Sepsis and Organ Dysfunction in Pediatrics. *Pediatric Critical Care Med*. 2005; 6: 1, 2-8.
20. Villegas MV, Correa A, Pérez F, Zuluaga T, Radice M, Gutkind G, Casellas JM, Ayala J, Lolans K, Quinn JP. The colombian nosocomial resistance study group.

CTX-M-12 beta-Lactamase in a *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolate in Colombia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48(2): 629-631

21. Lawrence Robert, Lawrence Ruth. Breast milk and infection. *Clin Perinatol* 31 2004 501– 528

22. Anderson B, Simhan H, Simons K, Wiesenfeld H, Untreated asymptomatic group B streptococcal bacteriuria early in pregnancy and chorioamnionitis at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:524.e1-524.e5

23. Brozanski B, Jones J, Krohn M, Jordan J. Use of polymerase chain reaction as a diagnostic tool for neonatal sepsis can result in a decrease in use of antibiotics and total neonatal intensive care unit length of stay. *Journal of Perinatology* 2006 (26) 688–692.