



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
NEONATOLOGÍA**

**“ETIOLOGÍA Y PATRONES DE SENSIBILIDAD
ANTIMICROBIANA EN SEPSIS NEONATAL CONFIRMADA,
EN RECIÉN NACIDOS INGRESADOS EN LA UNIDAD DE
CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL HOSPITAL
BELISARIO DOMÍNGUEZ, 2005-2007” .**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

**PRESENTADO POR
CARLOS ALBERTO MARTÍNEZ CHÁVEZ**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
NEONATOLOGÍA**

**DIRECTORES DE TESIS
DRA. SONIA DELGADO DÍAZ
DRA. GUADALUPE CECILIA LÓPEZ ANACLETO**

CIUDAD DE MÉXICO, 2018



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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
NEONATOLOGÍA**

**“ETIOLOGÍA Y PATRONES DE SENSIBILIDAD
ANTIMICROBIANA EN SEPSIS NEONATAL CONFIRMADA,
EN RECIÉN NACIDOS INGRESADOS EN LA UNIDAD DE
CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL HOSPITAL
BELISARIO DOMÍNGUEZ, 2005-2007”.**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

**PRESENTADO POR
CARLOS ALBERTO MARTÍNEZ CHÁVEZ**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
NEONATOLOGÍA**

**DIRECTORES DE TESIS
DRA. SONIA DELGADO DÍAZ
DRA. GUADALUPE CECILIA LÓPEZ ANACLETO**

2018

“ETIOLOGÍA Y PATRONES DE SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA EN SEPSIS NEONATAL CONFIRMADA, EN RECIÉN NACIDOS INGRESADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL HOSPITAL BELISARIO DOMÍNGUEZ, 2005-2007.”

**AUTOR:
CARLOS ALBERTO MARTÍNEZ CHÁVEZ**

Vo. Bo.

**DRA. GUADALUPE CECILIA LÓPEZ ANACLETO
Profesor Titular del Curso de Especialización
en Neonatología**

Vo. Bo.

**DR. FEDERICO MIGUEL LAZCANO RAMÍREZ
Director de Educación e Investigación**

Vo. Bo.

DRA. SONIA DELGADO DÍAZ
Médico Neonatólogo Adscrito
a la Unidad de Neonatología,
Hospital De Especialidades de la Ciudad de México

Vo. Bo.

DRA. GUADALUPE CECILIA LÓPEZ ANACLETO
Profesor Titular del Curso de Especialización
en Neonatología y Jefa del Servicio de Neonatología,
Hospital de Especialidades de la Ciudad de México

ÍNDICE

I.	DATOS DE IDENTIFICACIÓN	7
II.	INTRODUCCIÓN	8
III.	MARCO TEÓRICO	
1.	DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA	11
2.	CLASIFICACIÓN	11
3.	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	15
4.	DIAGNÓSTICO	15
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
V.	OBJETIVOS	21
VI.	JUSTIFICACIÓN	22
VII.	MATERIAL Y MÉTODO	23
VIII.	RESULTADOS	25
IX.	TABLAS Y GRÁFICAS.	
1.	Tabla 1.	12
2.	Tabla 2.	19
3.	Tabla 3.	27
4.	Gráfica 1.	27
5.	Gráfica 2.	28
6.	Tabla 4.	28
7.	Gráfica 3.	29
8.	Gráfica 4.	29
9.	Gráfica 5.	30
10.	Tabla 5.	30
11.	Gráfica 6.	31
12.	Gráfica 7.	31
13.	Gráfica 8.	32
14.	Tabla 6.	32
15.	Tabla 7.	33
16.	Tabla 8.	33
17.	Tabla 9.	34
X.	DISCUSIÓN	35
XI.	CONCLUSIONES	38
XII.	REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	40
XIII.	ANEXOS	
1.	Anexo 1.	42

I. DATOS DE IDENTIFICACIÓN

**ETIOLOGÍA Y PATRONES DE SENSIBILIDAD
ANTIMICROBIANA EN SEPSIS NEONATAL CONFIRMADA,
EN RECIÉN NACIDOS INGRESADOS EN LA UNIDAD DE
CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL HOSPITAL
BELISARIO DOMÍNGUEZ, 2005-2007.**

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE LA CIUDAD DE MÉXICO
“DR. BELISARIO DOMÍNGUEZ”.**

**CARLOS ALBERTO MARTÍNEZ CHÁVEZ
INVESTIGADOR PRINCIPAL**

**DRA. SONIA DELGADO DÍAZ
DRA. GUADALUPE CECILIA LÓPEZ ANACLETO
DIRECTORES DE TESIS**

II. INTRODUCCIÓN

La sepsis neonatal sigue siendo una causa importante de mortalidad en los recién nacidos (RN) en países en vías de desarrollo. Se estima que tres millones de muertes de neonatos ocurren anualmente, y el 36% de éstos, son atribuibles a la sepsis neonatal. La frecuencia reportada a nivel mundial del padecimiento es relativamente baja (1-5 / 1,000 RN vivos), pero conlleva un riesgo elevado de mortalidad (5-15%). Los microorganismos relacionados con este grupo de edad son muy distintos a los de otras edades. Debido a ello, cuando un RN presenta un proceso infeccioso, es muy importante tratar de obtener la consideración etiopatogénica. Uno de los factores que complica dicho padecimiento ha sido la aparición de patógenos resistentes a múltiples fármacos, que se agrava por la falta de protocolos de uso de antibióticos específicos para cada Institución y Hospital de Salud; lo que da a lugar a un uso inadecuado de los mismos. Estos factores han llevado a una mala práctica clínica, sobre todo en hospitales situados en países en vías de desarrollo como lo es el nuestro; con el uso de antimicrobianos de muy amplio espectro de manera temprana, la prolongación del esquema antimicrobiano por 14 o hasta 21 días, con incremento en el riesgo de alteraciones en la microbiota, efectos y eventos adversos, incremento en el costo y en la estancia hospitalaria, entre otras complicaciones^{1,2,3}.

La ausencia de pruebas confiables de sensibilidad a los antibióticos dificulta la formación de protocolos de uso de antibióticos para su uso racional.

Para considerar los agentes etiopatogénicos de una manera estadística, se deben de considerar cuatro posibles orígenes de la sepsis neonatal: a) infecciones congénitas con inicio en la etapa intrauterina, b) infecciones adquiridas durante el nacimiento, a partir del aparato genital materno en los casos de parto, c) infecciones adquiridas durante la estancia hospitalaria, y d) infecciones adquiridas en forma extra hospitalaria^{1,2}.

Los agentes que con más frecuencia se han evidenciado se adquieren de manera intrauterina son por *Treponema pallidum*, *Streptococcus* del grupo B (SGB) y *Escherichia coli* (*E. coli*). Es muy frecuente que sea difícil determinar si la sepsis neonatal fue adquirida *in útero*, durante el parto, o en el periodo posparto. Si el inicio de los signos clínicos después del nacimiento está dentro del periodo mínimo de incubación para el padecimiento, es probable que la infección haya sido causada antes del nacimiento.

En las infecciones adquiridas durante el nacimiento, la colonización microbiana inicial del feto y la placenta ocurre después de la ruptura de las membranas maternas. Si el lapso entre la ruptura y el nacimiento es largo, es factible que la microflora vaginal ascienda y colonice las membranas, la placenta, el cordón y la piel del producto; si el lapso entre la ruptura y el nacimiento es corto, el producto es colonizado al pasar por el canal del parto. En el tracto cervicovaginal puede estar presente una gran variedad de microorganismos: cocos Gram positivos (*Streptococcus* del grupo A y B), bacilos

gramnegativos (*Neisseria gonorrhoeae*, *E. coli*), bacterias anaerobias, hongos (*Candida albicans*), *Chlamydia*, micoplasmas y protozoarios (*Trichomonas vaginalis*), estos microorganismos frecuentemente están relacionados con sepsis neonatal.

Una vez que el neonato ha nacido, son varias las posibles causas de contagio: a través de vías respiratorias por el personal de salud o de otros neonatos, de las manos no lavadas del personal hospitalario, que actúan como mecanismo de transmisión y reservorio de gérmenes. Las infecciones adquiridas en cuneros requieren de especial atención, ya que por lo regular se vuelven epidémicas. Algunos de los microorganismos más frecuentemente involucrado es *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Serratia marcescens* (*S. marcescens*); flora saprófita común en los equipos hospitalarios^{1,2,3}.

A su egreso del hospital donde nació, el neonato es susceptible a muchos agentes infecciosos que colonizan a otros habitantes en su casa. Si el RN producto de una gestación y un nacimiento sin factores de riesgo, que se encuentra en buenas condiciones al ser egresado del centro hospitalario, desarrolla signos de un proceso infeccioso en las últimas semanas del primer mes, es probable que la infección la hay adquirido en el hogar.

En RN afectados por sepsis se pueden detectar, en muchas ocasiones, factores coadyuvantes. Entre ellos cabe mencionar prematurez o bajo peso al nacer; inmadurez del sistema inmunológico, ruptura precoz y tardía de membranas, parto séptico o traumático, corioamnionitis o infección materna en la etapa perinatal, asfisia perinatal.

Todo lo anterior evidencia que las infecciones neonatales son un problema de salud en México y, por consiguiente, amerita el enfoque de estudios de investigación para la mejor comprensión de las mismas, para así poder llegar a un diagnóstico más certero y la institución de guías de práctica para su tratamiento con base en los gérmenes reportados en nuestro medio. Desde su fundación, en el Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez”, no se han realizado estudios con respecto al tipo de microorganismos reportados mediante la toma de cultivos en los RN ingresados en el servicio de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN).

Girdib A. Y Jeffery HE. efectuaron un estudio multicéntrico en el cual concluyeron que hacían falta estudios que comparen diferentes regímenes antibióticos para iniciar tratamiento ante una sospecha de sepsis neonatal. Evidenciaron que, en los países desarrollados, el *Staphylococcus* coagulasa negativo es la causa más frecuente de infección. En los países en vías de desarrollo evidenciaron una práctica común en el uso de cobertura con antibióticos de amplio espectro, en lugar de usar regímenes de espectro reducido⁴.

Camacho-González y colaboradores analizaron la epidemiología de la sepsis neonatal, encontrando que en los países desarrollados el germen causal más frecuente es el SGB; haciendo énfasis en la profilaxis para el mismo. Ellos también evidenciaron el incremento de infecciones causadas por *E. coli* y *Listeria monocytogenes*; considerando estos tres gérmenes como el eje principal para la realización de regímenes de

antibiótico de espectro reducido. Sin embargo, no evidencian los gérmenes más comúnmente asociados en países en vías de desarrollo⁵.

Bindayna y colaboradores, en el 2006, ya habían realizado en un hospital de un país del tercer mundo, un estudio que valoró la prevalencia de los agentes bacterianos en una década (1991 – 2001). En dicho estudio evidenció al *Staphylococcus* coagulasa-negativo como el germen más frecuente (41%), seguido del *S. aureus* (8%) y el SGB en 7.8% de los casos detectados. Además, apreció la sensibilidad incrementada a Penicilina, eritromicina y Clindamicina. Dentro de las bacterias Gram negativas encontradas más frecuentemente, fue la *E. coli* (10%). Con base en sus datos, comenzaron a implementar regímenes antibióticos dirigidos para los gérmenes que en ellos fueron los más frecuentes⁶.

En Latinoamérica, Alvarado-Gamarra y colaboradores evidenciaron en una UCIN en Lima, Perú, que los aislamientos más frecuentes fueron de *Staphylococcus* coagulasa negativo, seguido de *S. aureus*; al igual que en África; sin embargo, la tasa de resistencia reportada, en este caso a oxacilina, resultó muy elevada. En este mismo estudio concluyeron que la terapéutica administrada no estuvo acorde con el perfil microbiológico, debido a la falta de regímenes antimicrobianos planificados⁷.

En Guadalajara, México, recientemente Oswaldo Pérez y colaboradores evidenciaron en su Hospital que un 63.2% de los eventos de sepsis neonatal fueron causados por enterobacterias. *E. coli* y *K. Pneumoniae* fueron las más aisladas; concluyendo que se requieren, con mayor evidencia, regímenes de antimicrobianos específicos para cada región y Hospital⁸.

En la literatura a nivel mundial, existen investigaciones realizadas al respecto sobre todo en países desarrollados, como EUA, Reino Unido, Australia, entre otros. También se han desarrollado estudios similares en países latinoamericanos como Cuba, Chile, Perú; literatura que tenemos al alcance para realizar nuestra formación médica y, en determinado momento y con limitaciones evidentes, realizar con base en ello nuestras guías para el manejo de la sepsis neonatal. Desafortunadamente, son pocos los estudios que reportan la etiopatogenia y su sensibilidad antimicrobiana, específicamente en México.

El presente estudio será realizado en la población nacida en el Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez”, un hospital considerado de concentración y en el que se atiende a población abierta. Se analizarán los registros clínicos de los pacientes hospitalizados en el servicio de UCIN, con factores de riesgo para sepsis neonatal temprana y con el diagnóstico de sospecha de sepsis, que hayan nacido entre el 3 de marzo del 2005 al 2 de marzo del 2007. Con los datos obtenidos se realizará un análisis acerca de la incidencia, tasa estimada, y frecuencias de distribución de los diferentes microorganismos, y su correlación con antecedentes como el peso, la edad gestacional, y sexo.

III. MARCO TEÓRICO

1. DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

La sepsis neonatal se define como un cuadro clínico caracterizado por la presencia de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), con la manifestación de dos o más de los siguientes signos^{1,9,10,11}:

- a) Taquipnea: se define como frecuencia respiratoria (FR) mayor a 60 respiraciones por minuto, retracción, desaturación o quejido; o FR mayor a 2 Desviaciones Estándar (DS) para la edad o requerimiento de soporte ventilatorio.
- b) Taquicardia: frecuencia cardíaca mayor a 2 DS para la edad sostenida por 30 minutos a 4 horas; o Bradicardia: frecuencia cardíaca menor a 2 DS para la edad. Descartando otras causas.
- c) Inestabilidad térmica (< 36 o $> 37.9^{\circ}\text{C}$).
- d) Llenado capilar mayor de 3 segundos.
- e) Conteo de leucocitos $< 4,000$, ó $> 34,000$; o variación menor o mayor al 20% para la edad; o índice Banda/Neutrófilo (B/N) > 0.20 .
- f) Proteína C reactiva (PCR) positiva.

Asociado a un conjunto de signos y síntomas de infección, y al aislamiento (ideal) en sangre de un patógena causal, que ocurre durante el primer mes de vida (infección presunta o comprobada).

2. CLASIFICACIÓN

La sepsis neonatal temprana se ha definido de forma variable con base en dos características principales^{1,2,3,9,10,11}:

- La edad de inicio: con bacteriemia o meningitis bacterianas que ocurren en las primeras 72 horas de vida; otros autores aumentan el tiempo de presentación a 7 días en RN de término que se encuentren en casa.
- Presencia de patógenos bacterianos transmitidos verticalmente de la madre al bebé antes o durante el parto.

La sepsis neonatal tardía se presenta después de las 72 horas y hasta los 30 días de vida, sin embargo, algunas características propias del neonato (edad gestacional

corregida, patógeno causal, entre otras) pueden extender esta definición hasta los 90 días de vida, destacando que esta patología es causada por patógenos adquiridos de manera vertical u horizontal.

La incidencia y la mortalidad son más altas en los RN con peso bajo y muy bajo al nacer (PB PMB); 26 por cada 1000 nacidos vivos de menor de 1,000 gramos (g) y 8 por cada 1,000 nacidos vivos con peso entre 1,000 y 1,500 g^{1,2,3}.

Los patógenos causantes de sepsis neonatal temprana pueden invadir el torrente sanguíneo del RN directamente por la adquisición transplacentaria del agente infeccioso durante una bacteriemia materna o, más frecuentemente, por exposición al líquido amniótico infectado, o por el contacto con secreciones vaginales, cuello uterino o canal vaginal, colonizados por microorganismos patógenos. Por lo tanto, el bebé puede adquirir la infección, ya sea en el útero o durante el nacimiento.

Otra forma de presentación está relacionada con la colonización de la piel y las membranas mucosas por patógenos involucrados en la corioamnioitis, que pueden manifestarse clínicamente después del nacimiento, cuando las barreras pierden su integridad. Esta colonización también se puede dar por patógenos nosocomiales adquiridos a través de las manos del personal hospitalario, o durante procedimientos diagnósticos y terapéuticos.

El patógeno ingresa en el espacio vascular activando una serie de mecanismos celulares y humorales que inician una reacción inflamatoria sistémica, dependiendo principalmente de factores como la virulencia del microorganismo, la cantidad del inóculo y su persistencia. La respuesta inflamatoria se manifiesta con la aparición de signos y síntomas que varían en su expresión y gravedad.

En RN prematuros (RNPT), como principal factor de riesgo se encuentra asociada la inmadurez del sistema inmune, esto incluye: a) bajos niveles de inmunoglobulina relacionados con la disminución de la transferencia transplacentaria de IgG materna; b) disminución de la función de los neutrófilos y monocitos que se manifiesta con la alteración de la función de quimiotaxis, opsonización y fagocitosis bacteriana; y c) una función disminuida de barrera de la piel y las membranas mucosas (tabla 1)^{9,10,11,14}.

Tabla 1. Factores de riesgo para el desarrollo de sepsis neonatal.

Prematurez
Peso bajo al nacimiento
Puntuación de Apgar bajo (menor de 7 al minuto)
Ruptura prematura y prolongada de membranas (RPPM) en RNPT
Evidencia de corioamnioitis
Colonización vaginal o bacteriuria por <i>Streptococcus</i> del grupo B (SGB)
Hijo previo con infección diseminada por SGB

El antecedente de un hijo previo con infección diseminada por SGB se ha identificado como uno de los más importantes, en países desarrollados como EUA; 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 del SGB¹⁰.

La incidencia es del 4-6% en RNPT con antecedente de RPPM; el 3-8%, con antecedente de corioamnioitis materna; y entre el 6 y el 20% en embarazadas con colonización positiva por SGB más corioamnioitis. En embarazadas en trabajo de parto pretérmino y membranas intactas, la tasa de invasión microbiana de la cavidad amniótica es del 32%; y, por el contrario, si existe evidencia de ruptura, la tasa puede ser tan alta como del 75%^{9,10,11}.

En EUA, se estima que las tasas de colonización materna del SGB son del 26% y estas madres embarazadas pueden colonizar al RN en aproximadamente el 50% de los casos, ya sea durante el parto o a través de la translocación bacteriana, a pesar de las membranas intactas. Las recomendaciones actuales de la CDC para la realización de cultivo prenatal, están indicadas en las madres embarazadas de 35 a 37 semanas, alrededor de cuatro semanas antes del nacimiento. A nivel mundial, la profilaxis antimicrobiana intraparto materna (PAMI) ha reducido de manera importante las tasas de enfermedad invasiva asociada al SGB alrededor de un 80-86%, pero muchos estudios han evidenciado una mayor tasa de infecciones asociadas a Gram negativos, especialmente entre los neonatos de muy bajo peso al nacer¹⁰.

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 el desarrollo de sepsis neonatal.

El SGB y la *E. coli* son los microorganismos involucrados con mayor frecuencia en la sepsis neonatal temprana, representando aproximadamente el 70% de las infecciones de manera combinada (38 al 43% para el SGB). No obstante, cuando se analizan por separado los RNPT y de bajo peso al nacer, la mayor morbilidad se atribuye a la *E. coli* y a otros bacilos Gram negativos^{9,10,11}.

El SGB es un diplococo Gram positivo, anaerobio facultativo, con factores de virulencia que incluyen la cápsula de polisacáridos, residuos de ácido siálico capsulares y ácido lipoteicoico, entre otros; se han descrito 10 tipos capsulares de polisacáridos de tipo específico¹⁰.

La *E. coli* es la segunda causa de sepsis neonatal temprana, representando alrededor del 24%; con un 81% de los casos presentes en RNPT. Este patógeno es con frecuencia colonizador de la cavidad vaginal de la madre, los RN la adquieren justo antes del nacimiento. Algunos factores de virulencia han sido identificados específicamente como importantes en la sepsis neonatal, el mejor descrito es el antígeno capsular K1 presente en algunas cepas, el cual está estrechamente relacionado con la meningitis neonatal^{9,10,11}.

Otros patógenos asociados con menor frecuencia son *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus*, *Enterococcus spp.*, otros bacilos entéricos Gram negativos, tales como *K. pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, y se encuentran también otros gérmenes, como *Haemophilus influenzae* (no tipificable) y *Listeria monocytogenes*; la frecuencia de estos gérmenes varía en relación con la presencia de factores de riesgo propios de cada paciente y antecedentes como procedimientos: cerclaje, amniocentesis o cordocentesis.

La *Listeria monocytogenes* es un bacilo Gram positivo intracelular que tiene la capacidad de sobrevivir en el medio ambiente del suelo y, por lo general, se adquiere en la dieta, a través de la contaminación de las carnes, aves de corral, productos lácteos y productos frescos; está relacionado con el 5% de los casos de sepsis neonatal. La listeriosis materna puede ser transmitida por vía transplacentaria, o puede ocurrir también en relación con la deglución de líquido amniótico infectado contaminado¹².

Los hongos como patógenos rara vez se asocian con inicio temprano de sepsis neonatal, siendo la *Candida spp.* el agente micótico más frecuente, tanto en sepsis neonatal temprana como en tardía, con una incidencia inversamente proporcional a la edad gestacional y el peso al nacer (1.4% de las UCIN). El RN se coloniza a través del canal vaginal durante el nacimiento, o por infección intrauterina; los factores de riesgo importantes están relacionados con dispositivos anticonceptivos intrauterinos o cerclaje cervical; su presencia en sepsis neonatal temprana debe hacer sospechar inmunodeficiencia^{14,15}.

Otros patógenos, como *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Serratia spp.* y *Staphylococcus epidermidis*, son causas menos frecuentes de sepsis neonatal temprana, pero son más frecuentes en la sepsis neonatal tardía, la cual cada vez cobra más relevancia en relación con el creciente aumento de resistencia antimicrobiana y el crecimiento del margen de viabilidad fetal, que se incrementa en manejo de RN cada vez más pequeños, con todas las comorbilidades asociadas, entre ellas, la infección relacionada con procedimientos invasivos y la estancia hospitalaria prolongada^{16,17,18}.

El *Citrobacter spp.* ocasiona menos del 5% de los casos de sepsis neonatal de origen bacterianas en neonatos con PMB, pero son importantes debido a su asociación con meningitis y con abscesos cerebrales, generando secuelas neurológicas significativas¹⁷.

El virus del herpes simple (VHS) también puede ser causante de un cuadro de sepsis en los RN, con una presentación más frecuente como sepsis neonatal tardía. Las incidencias estimadas en EUA son de 30.8/100,000 nacidos vivos. Aproximadamente el 85% de los casos se adquieren en el segundo periodo del trabajo de parto; el 10%, después del nacimiento; y el 5%, *in útero*¹⁸.

Otras infecciones virales, incluyendo enterovirus, parechovirus, rubeola, citomegalovirus, también están implicadas en sepsis neonatal temprana y se debe pensar siempre como diagnóstico diferencial de la sepsis neonatal de origen bacteriano; estas infecciones se salen del objetivo principal de esta tesis¹⁸.

3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La observación y vigilancia clínicas son los pilares fundamentales en el enfoque y manejo de los RN con riesgo de sepsis. La gran mayoría de los síntomas (90%) se presenta en las primeras 48 horas, el 85% en las primeras 24 horas.

Los síntomas y signos son inespecíficos, y requieren de un alto índice de sospecha y una vigilancia estricta, que permita asociar esos hallazgos clínicos con los antecedentes previamente analizados, para poder tomar una decisión adecuada y oportuna, encaminada bien sea al inicio o no de una terapia antibiótica empírica, dado que ambas decisiones involucran comorbilidades asociadas.

Estos hallazgos clínicos se pueden agrupar de la siguiente manera^{19,20,21,22}:

1. Signos neurológicos: irritabilidad, somnolencia, convulsiones.
2. Signos respiratorios: datos de dificultad respiratoria, desaturación, apnea o cianosis de causa no cardiogénica.
3. Signos gastrointestinales: intolerancia de la vía oral (vómito o poca aceptación, distensión abdominal, dibujo de asa).
4. Signos cardiovasculares: taquicardia o bradicardia, descartando otras causas; datos de mala perfusión; hipotensión.
5. Alteraciones de la termorregulación: fiebre o hipotermia.
6. Signos metabólicos: hipoglucemia o hiperglucemia, además de evidencia de ictericia, mal aspecto general o simplemente “no se ve bien”.

Estas manifestaciones clínicas de la sepsis en los RN varían según la edad gestacional y la gravedad de la infección. Rara vez los RN presentan fiebre a menos que nazcan de una madre febril, es más común que la primera manifestación sea hipotermia.

La presencia de erupciones en la piel, compromiso neurológico dado por convulsiones o signos de meningoencefalitis, compromiso hepático o disfunción miocárdica debe hacer sospechar de una infección viral, incluyendo VHS¹⁸.

4. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sepsis neonatal se basa en una combinación de la presentación clínica y el uso de marcadores no específicos, incluyendo: biometría hemática, la proteína C reactiva (PCR), la procalcitonina y hemocultivos en primera instancia, evaluando en cada caso particular la indicación de cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) y urocultivo^{23,24,25,26,27,28,29}.

- Hemocultivo. En la actualidad, el cultivo de sangre (hemocultivo) sigue siendo considerado como el estándar de oro para el diagnóstico de la sepsis neonatal; sin embargo, su tasa de resultados positivos es baja debido a diversos factores, entre los que se encuentran la administración de antibióticos durante el trabajo de parto; limitaciones en el volumen de la toma de muestra de sangre por cada cultivo; sobre todo en los obtenidos de neonatos prematuros extremos y con peso extremadamente bajo.

En los casos de sepsis neonatal, no siempre es posible aislar e identificar el agente causal. Este hecho está relacionado con la sensibilidad y especificidad de los hemocultivos; algunos factores, como la utilización de antibiótico profiláctico antes del nacimiento en la madre, el inicio de primeras dosis de tratamiento antibiótico antes de la toma de la muestra, y las condiciones y aspectos específicos a la hora de tomar las muestras, disminuyen aún más su capacidad de identificar el germen causante en el paciente con sepsis. Estudios recientes han demostrado que hasta una cuarta parte de todos los RN con sepsis tienen bacteriemia que involucra un conteo bajo de colonias menor a 4 Unidades Formadoras de Colonias (UFC)/mililitro (mL), y dos terceras partes de esos pacientes tienen recuentos de colonias menores a 10 UFC/mL. Por esta razón, se recomienda que el volumen mínimo para procesar en cada frasco de hemocultivo sea de 1 mL.

- Biometría Hemática. El conteo leucocitario con su diferencial, recuento absoluto de neutrófilos y la relación entre bandas o neutrófilos inmaduros y totales han sido ampliamente utilizados como pruebas de detección para la sepsis neonatal. La neutropenia tiene una mayor especificidad para el diagnóstico de sepsis neonatal, sin embargo, la variabilidad de los valores de neutrófilos normales relacionados con la edad ha hecho que estas pruebas no sean útiles por sí solas en la identificación de la mayoría de los RN con sepsis.
- Reactantes de fase aguda. La PCR y la procalcitonina son los dos reactantes de fase aguda más comúnmente usados en el enfoque del paciente con riesgo o presencia de sepsis neonatal, en los últimos 10 años. Los niveles de PCR aumentan aproximadamente a las 6-8 horas de la infección posterior a la liberación de la Interleucina (IL) 6, con un pico a las 24 horas. Existe una variabilidad en los rangos normales, relacionados directamente con la edad gestacional y el momento de la toma, dependiendo de los diferentes tipos de estudio; el valor de 1 mg/dL es el límite más comúnmente empleado.

La recomendación actual, basada en la revisión de la literatura, está relacionada con un mejor valor predictivo si se miden sus niveles entre las 24 y 48 horas del inicio de la infección; no se debe utilizar un valor individual como único factor para toma de decisiones, dado que es un mejor predictor si se analizan datos seriados, bien sea en ascenso o en

descenso, mostrando, este último hallazgo, una relación directa con la efectividad del tratamiento. Dos determinaciones de PCR normales (24 horas después del nacimiento y 24 horas más tarde) han demostrado tener un valor predictivo negativo del 99,7%; con una fuerte evidencia contra la sepsis bacteriana. Su mayor importancia radica en la posibilidad de interrumpir de manera segura el manejo antibiótico iniciado empíricamente.

La procalcitonina es un pro péptido de calcitonina producido principalmente por monocitos y hepatocitos que se elevaron significativamente durante las infecciones en los RN, niños y adultos. Específicamente en los RN se ha reportado un aumento fisiológico de su concentración en las primeras 24 horas del nacimiento, y los niveles normales se obtienen alrededor de las 72 horas de vida (0.1-0.5 ng/mL). Estos niveles se pueden encontrar más elevados en presencia de infecciones bacterianas que durante un cuadro de etiología viral, y más aún, también disminuyen rápidamente con la terapia adecuada.

Las guías de manejo actual recomiendan el empleo de la procalcitonina en la detección de sepsis neonatal, esta es ligeramente más sensible que la PCR; pero menos específica.

Se pueden encontrar niveles elevados en suero en cuadros clínicos no infecciosos (síndrome de dificultad respiratoria, inestabilidad hemodinámica, asfixia e hijo de madre diabética), lo que obliga al médico tratante a individualizar cada caso y no utilizar un resultado como único factor diagnóstico y determinante del tratamiento.

En un RN, niveles de procalcitonina tomados después de las 48 horas menores a 0.5 mg/mL se relacionan con baja probabilidad de sepsis; valores entre 0.5-2 mg/mL obligan al pediatra a evaluar cada caso de manera individual y a analizar antecedentes, clínica, y descartar otras patologías; valores mayores de 2 mg/mL se relacionan con una alta probabilidad de sepsis.

- Otros métodos diagnósticos, como la reacción en cadena de la polimerasa, citoquinas (incluyendo IL-6, IL-8), interferón gamma, factor de necrosis tumoral alfa, antígenos de superficie celular, molécula de adhesión intercelular soluble (sICAM), CD64 y pruebas moleculares, se encuentran actualmente en estudio, y, aunque individualmente no son 100% sensibles ni específicos, la combinación de dos o más de ellos ha mostrado resultados prometedores; no obstante, están determinados por el acceso a la tecnología, las características especiales de la población y el poder adquisitivo del país.
- Urocultivo: no se recomienda en las primeras 72 horas de vida para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana, dado que la mayoría de las

infecciones del tracto urinario en esta población son secundarias a una siembra hematógena del riñón por bacteriemia; caso contrario sucede en los pacientes con sospecha de sepsis neonatal tardía, en los cuales este examen se debe incluir, y las muestras deben ser obtenidas por punción suprapúbica o sonda uretral, con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 99%.

- El estudio de LCR es quizás el examen más controversial en el enfoque inicial del RN con sepsis; en estos pacientes, se recomienda únicamente cuando hay signos clínicos de sepsis o cuando cursan con bacteriemia. En el cuadro de sepsis tardía, no cabe duda de su realización.

Acerca del estudio de LCR en los pacientes con sepsis, se deben tener en cuenta los siguientes aspectos, los cuales orientan al pediatra a tomar decisiones:

- La probabilidad de meningitis en pacientes con riesgo de sepsis, en quienes al examen físico no se encuentra ningún hallazgo, es muy baja.
 - Se debe realizar el estudio del LCR en pacientes con manifestaciones clínicas de sepsis o meningitis, o si se reporta el aislamiento positivo en hemocultivos tomados inicialmente.
 - El 38-40% de los RN con meningitis tienen un hemocultivo negativo.
 - Hasta el 23% de los RN con bacteriemia también tendrá meningitis concomitante.
 - Se debe efectuar en todo RN con infección por herpes virus.
- Índice de infección. En las últimas Guías de Práctica Clínica (GPC) en neonatología, se han recomendado por consenso de expertos el uso de índices compuestos; estos índices orientan al Neonatólogo en cuanto a determinar la probabilidad de que el RN presente o no infección. No obstante, diversos autores establecen que apenas se han llevado a cabo estudios con técnicas multivariadas que permitan cuantificar la importancia de cada uno de ellos a través de cocientes de probabilidades, algo que ayude a seleccionar los más adecuados como predictores de sepsis.

El siguiente tamiz sugerido en las GPC norteamericanas puede ayudar al pediatra y neonatólogo, sumado a los factores de riesgo y al análisis individual de cada paciente, a guiar su enfoque terapéutico, donde un valor mayor a 2 se establece como positivo y guía al profesional a tomar una conducta. Este índice compuesto es previo al uso masivo de la procalcitonina, la cual puede sumarse a los hallazgos y puntajes establecidos en este índice compuesto para definir una conducta (tabla 2).

- Radiografía de tórax. Su indicación suele estar determinada por la presencia de síntomas respiratorios.
- Aspirado gástrico. La tinción de Gram del aspirado gástrico para identificar las bacterias tiene un valor limitado y no se recomienda de forma rutinaria.
- Conteo plaquetario. No es muy sensible o específico para el diagnóstico ni el seguimiento de la sepsis neonatal.
- Cultivos superficiales. Los cultivos bacterianos de la axila, ingle y el conducto auditivo externo tienen una mala precisión predictiva positiva.
- Aspirados traqueales con toma de cultivo. Pueden ser de gran valor si se obtienen inmediatamente después de la colocación del tubo endotraqueal. Una vez que neonato ha sido intubado durante varios días, el aspirado traqueal no tiene ningún valor en la evaluación de la sepsis.

Tabla 2. Ejemplo de Índice de Infección*

Predictor	Escenario
Incidencia de sepsis neonatal por Instituto	- 0.3/1,000 RN vivos
	- 0.4/1,000 RN vivos
	- 0.5/1,000 RN vivos
	- 0.6/1,000 RN vivos
Edad gestacional	- Semanas de edad gestacional
Fiebre materna	- °C
Ruptura de membranas	- Horas
Madre con GBS	- Positivo
	- Negativo
Profilaxis con antibióticos en la madre	- De amplio espectro; Mayor de 4 horas previas al nacimiento
	- De amplio espectro; de 2-3.9 horas previas al nacimiento
	- Específico para SGB; Mayor de 2 horas previas al nacimiento
	- Sin antibióticos; menos de 2 horas previas al nacimiento

*Kaiser Permanente Division of Research

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sepsis neonatal es un importante contribuyente a la morbilidad y mortalidad neonatal en todo el mundo. A lo largo de los años, se han reportado informes de países en vías de desarrollo como el nuestro, sobre cambios en los patrones de la etiología de la sepsis neonatal. Además, la creciente aparición de organismos multirresistentes que se informan en los reportes es motivo de preocupación; por lo que es necesario tomar medidas para abordar este problema:

¿Cuál es la etiología bacteriana actual de la sepsis neonatal, y su patrón de susceptibilidad a antibióticos, en RN ingresados en la UCIN del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez”, en el periodo comprendido entre marzo del año 2005 y marzo del 2007?

V. OBJETIVOS

1. Establecer la etiología antimicrobiana en sepsis neonatal, en los RN ingresados en la UCIN del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez”, en el periodo comprendido entre marzo del año 2005 y marzo del 2007.
2. Identificar los gérmenes más frecuentemente detectados en RN ingresados en la UCIN del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez”, con diagnóstico de sepsis neonatal.
3. Identificar la susceptibilidad antimicrobiana de los gérmenes más frecuentemente detectados en RN ingresados en la UCIN, con diagnóstico de sepsis neonatal.
4. Correlacionar los casos de sepsis neonatal con las variables: temprana, tardía, edad gestacional, peso al nacimiento, y sexo.

VI. JUSTIFICACIÓN

La enorme importancia que revisten los casos de sepsis neonatal como productoras de morbilidad y mortalidad en la población mundial, y en especial en México, hacen necesaria la realización de investigaciones al respecto.

El presente estudio pretende aportar datos acerca de la incidencia, la tasa estimada y las frecuencias de distribución de los agentes bacterianos actuales asociados con la sepsis neonatal, y sus patrones de susceptibilidad a antibióticos, entre los RN ingresados a la UCIN del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez”. La identificación de estos gérmenes y su susceptibilidad permitiría instaurar la terapéutica antimicrobiana más eficaz, lo que redundaría en una reducción de la morbilidad y mortalidad asociada a esta patología.

Existen investigaciones realizadas al respecto en otros países, sobre todo en los desarrollados, como EUA, Reino Unido, entre otros; también se han realizado estudios en países latinoamericanos como Chile Perú y Cuba, literatura que tenemos al alcance para realizar nuestra práctica médica. Sin embargo, existen pocos estudios realizados en nuestro país, y prácticamente ninguno de esta naturaleza realizado en nuestro Hospital.

Es factible de realizar en nuestro hospital ya que contamos con el número suficiente de pacientes para ser incluidos en el estudio; además, al ser nuestro hospital un centro de referencia, atiende una proporción importante de pacientes aquejados por patologías de tipo infeccioso. Es una investigación interesante porque nos permitirá identificar con más certeza los gérmenes que más frecuentemente están asociados al desarrollo de la sepsis neonatal en nuestra población, lo que permitirá establecer el plan antimicrobiano en forma más eficaz. Es novedosa porque existen pocos estudios similares en nuestro medio y es relevante por el efecto positivo que tendría el tratamiento antimicrobiano más dirigido, en la evolución clínica del paciente.

En esta tesis se presenta la distribución de los agentes bacterianos participantes de la sepsis neonatal en nuestro Hospital, de tal manera que una visión de conjunto favorezca su comparación con la de otros Hospitales e, incluso, de otros países, así como el favorecer el inicio de estudios posteriores, más y mejor detallados, que enriquezcan la experiencia en esta rama de la medicina en nuestra población.

VII. MATERIAL Y MÉTODO

El presente estudio es del tipo clínico, no experimental, transversal y descriptivo; fue llevado al cabo de los registros del servicio de Neonatología del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez”, con confirmación del diagnóstico de sepsis neonatal mediante la toma y reporte de hemocultivos, con obtención de los datos requeridos de los archivos clínicos de los pacientes. Se introdujeron al estudio aquellos pacientes nacidos durante el periodo comprendido del 3 de marzo del año 2005 al 2 de marzo del 2007, en el área de Tococirugía e ingresados a la UCIN, y que se les haya realizado el diagnóstico de diagnóstico de sepsis neonatal (sepsis neonatal Temprana: neonatos hospitalizados que presentaron datos de respuesta inflamatoria sistémica, con crecimiento microbiano en hemocultivos, antes de las 72 horas de vida; sepsis neonatal Tardía o Nosocomial: neonatos hospitalizados que presentaron datos de respuesta inflamatoria sistémica, con crecimiento microbiano en hemocultivos, a las 72 horas de vida o después). Se tomó como criterio de exclusión RN con hemocultivo negativo, a pesar de tener otro tipo de cultivos positivos (urocultivo, cultivo de secreción bronquial, cultivo de punta de catéter).

Se tomaron como criterios de no inclusión: RN que no nacieron en el Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez”, RN que se hospitalizaron en el Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez”, después de su egreso, RN hospitalizados en el Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez” que nacieran de manera fortuita (fuera de las instalaciones del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez”), RN en otro hospital, trasladado al servicio de UCIN del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez”, Mortinatos y Óbitos.

Se tomaron como criterios de eliminación: RN cuyos expedientes no cuenten con los datos requeridos (sexo, edad gestacional al nacimiento, peso al nacer, toma y reporte de hemocultivos), RN con reporte de hemocultivo contaminado, y RN que hayan sido trasladados del servicio de UCIN del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez”, hacia otra institución, de manera definitiva.

La información fue concentrada en un formato diseñado para este efecto. Los datos recolectados fueron depurados de aquellos que no contaran con todos los datos requeridos y que constaban de nombre de la madre, sexo, edad gestacional al nacimiento, peso al nacer, datos clínicos de sepsis neonatal, toma y reporte de hemocultivos o reporte de hemocultivo contaminado (Anexo 1).

Posteriormente se procedió a la recolección de la información estadística relacionada con el número de nacimientos en el área de Tococirugía del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez” en los años 2005, 2006 y 2007. Se realizó el análisis de datos para la realización de las gráficas correspondientes a cada

uno de los objetivos de la investigación. Se estimaron frecuencias y porcentajes para realizar el análisis de distribución con las diferentes variables medidas. Se utilizó la prueba X^2 , X^2 con corrección de Yates, y el Coeficiente de correlación de Pearson para el contraste de hipótesis. Se utilizó para tales fines el programa de estadística *SPSS v.24*TM.

Todos los pacientes fueron revisados clínicamente por Médicos Neonatólogos. Los diagnósticos clínicos fueron confirmados por la toma y el reporte de uno o más hemocultivos tomados por punción de venas periféricas o por catéteres centrales (en arteria umbilical, percutáneo o por venodisección) con técnica aséptica; las muestras de sangre se inocularon en frascos de hemocultivo. Se vigiló el crecimiento microbiano en el sistema automatizado *AUTOSCAN DADE BEHRING*TM (No. de serie 9511) durante 3, 7, 14, 21 y 28 días. Los cultivos detectados como positivos fueron sembrados en Cajas de Petri. Los hemocultivos fueron positivos si existió crecimiento de bacterias Gram negativas o levaduras en uno o más frascos. Para bacterias Gram positivas, se consideraron positivos si el aislamiento se había realizado en dos o más frascos. Si sólo se habían aislado bacterias Gram positivas en un solo frasco, se catalogaron como muestras contaminadas.

Para las bacterias aisladas en cada evento de sepsis neonatal, se realizó una identificación de la especie bacteriana y una prueba de sensibilidad a antimicrobianos en el sistema automatizado *MicroScanautoSCAN-4 System*TM, el reporte se realizó con el procesador *CPU DADE BEHRING SII*TM (Sin No. de serie). Los puntos de corte para las concentraciones inhibitorias mínimas para definir resistencia o sensibilidad antimicrobiana fueron acordes a los criterios establecidos por *The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)*. Los resultados obtenidos fueron cualitativos y se expresaron como sensibles, sensibilidad intermedia o resistentes.

Las bacterias aisladas se clasificaron en siete grupos: 1) enterobacterias, 2) bacterias no fermentadoras, 3) *Staphylococcus spp.*, 4) *Enterococcus spp.*, 5) *Streptococcus spp.*, 6) Levaduras, y 7) otros, como protobacterias. Los gémenes más representativos del grupo de enterobacterias fueron *K. pneumoniae*, *E. coli* y *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*); del grupo de *Staphylococcus*; *S. aureus*, *hominis*, y *Staphylococcus coagulasa* negativo (*haemolyticus*, *simulans*, *Warneri*), y del grupo de las bacterias no fermentadoras, *Pseudomonas spp.* y *Acinetobacter spp.*

VIII. RESULTADOS

Del 3 de marzo del año 2005 al 2 de marzo del 2007, se hospitalizaron 528 RN (9.2%). Los RN vivos en el periodo comprendido del 2005 al 2007 fueron 5,736. Del total de pacientes hospitalizados, 451 pacientes (85.4%) presentaron, durante su estancia hospitalaria, datos clínicos que hicieron sospechar de sepsis neonatal. El total de casos documentados por hemocultivos positivos fue de 83 (18.4%). 26 de ellos antes de las 72 horas (31.3%), y 57 posterior a las 72 horas de su nacimiento (68.7%). No se tomaron en cuenta 368 de los 451 casos sospechosos para sepsis neonatal. 110 de ellos por reporte de hemocultivo negativo, y 258 por no contar con los criterios de inclusión adecuados (Tabla 3, Gráficas 1, 2 y 3).

Los RN vivos en el periodo comprendido del 2005 al 2007 fueron 5,736, y los RN nacidos con diagnóstico por hemocultivos de sepsis neonatal fueron 83; por lo que la tasa estimada de sepsis neonatal en el Hospital de Especialidades de la Ciudad de México "Dr. Belisario Domínguez" es de 14.5 por 1,000 nacidos vivos (Gráfica xxx). La tasa estimada de sepsis neonatal temprana es de 4.6 por cada 1,000 nacidos vivos; y de sepsis neonatal tardía de 9.9/1,000 nacidos vivos. En términos de porcentaje, la sepsis neonatal representa el 1.4% de los pacientes hospitalizados en ese periodo (Tabla 4, Gráficas 3, 4 y 5).

El peso al nacimiento de los pacientes hospitalizados varió entre 720 y 4750g. Los casos de sepsis neonatal menores a 1,000g fueron, en total, 12 (14.5%). Los de 1,000 a 1,500g presentaron, en total, 23 casos (27.7%). Los de 1,501 a 2,500g fueron en total 32 (38.5%); y los mayores de 2,500g fueron en total 16 casos (19.3%). En este subgrupo de pacientes; los que presentaron peso menor de 1,500 gramos (n: 35) tuvieron mayor probabilidad de presentar sepsis neonatal temprana (OR 2.9; IC 95% 1.6-5.4; $p < 0.001$) y sepsis neonatal tardía (OR 2.6; IC 95% 1.8-3.9; $p < 0.001$) (Tabla 5 y Gráfica 6).

El peso promedio de pacientes hospitalizados (2,163 g) fue significativamente menor al de pacientes no hospitalizados (3,101 g) ($p < 0.001$). El peso menor de 2,500 g mostró asociación con sepsis neonatal temprana (OR 11.4; IC 95% 6.9-19; $p < 0.001$) y con sepsis neonatal tardía (OR 1.77; IC 95% 1.2 – 2.5; $p < 0.001$) El peso de pacientes con sepsis neonatal temprana menor de 2,000g no fue significativamente diferente al de pacientes con sepsis neonatal tardía ($p < 0.056$). (Tabla 5 y Gráfica 6).

Para el total de RN, la edad gestacional promedio fue de 35.5 semanas (máxima: 42; mínima: 23; Desviación Estándar: 2.11). La edad gestacional al nacimiento de los pacientes con sepsis neonatal, oscilaron entre 25 y 41 semanas de gestación. La edad gestacional menor de 28 semanas presentó, en total, 10 casos (12.0%); las edades gestacionales entre 28 y 32 semanas contaron con 17 pacientes (20.5%); entre 32 y 36 semanas, 44 casos (53%); y las edades mayores a 37 semanas, 12 casos (14.5%). Se observó diferencia estadísticamente significativa de la edad gestacional entre pacientes hospitalizados (35.8 semanas) y no hospitalizados (38.8 semanas) ($p <$

0.001), y entre pacientes con sepsis neonatal temprana (34.6 semanas) y sepsis neonatal tardía (32.4 semanas) (p : 0.03). La edad gestacional entre 32 y 36 semanas mostró asociación con sepsis neonatal temprana (OR 10.8; IC 95% 6.6 – 17.6; p < 0.001) y sepsis neonatal tardía (OR 1.5; IC 95% 1.1-2.1; p 0.01) (Tabla 5 y Gráfica 7).

Del total de casos de sepsis neonatal, correspondieron 47 al sexo masculino (56.6%) y 36 al femenino (43.4%), sin significancia estadística con respecto a su distribución en sepsis neonatal temprana y tardía (Tabla 5 y Gráfica 8).

Se aislaron bacterias, protobacterias y levaduras en 83 cultivos, el 31.3% (n:26) en pacientes con sepsis neonatal temprana, y el resto en pacientes con sepsis neonatal tardía con un 68.7% (n:57). Las bacterias más frecuentes en sepsis neonatal fueron *Staphylococcus spp* (59.1%), seguidas de enterobacterias (24.1%), y bacterias no fermentadoras (6%). No se reportaron casos de sepsis neonatal por *Streptococcus* en el periodo estudiado. La especie bacteriana más común, en general y dentro del grupo de *Staphylococcus coagulasa negativo*, fue *Staphylococcus epidermidis* con un 65.3% (n: 32). Del grupo de *Staphylococcus coagulasa negativo* también fue el más frecuente, seguido por la especie *hominis* con 14.3% (n:7), *haemolyticus* con 6.1% (n:3), *simulans* con 4.1% (n:2) y *warneri* con 2% (n:1). Se aislaron en total 45 cepas de *Staphylococcus coagulasa negativos*. *S. aureus* representó un 8.2% (n:4). (Tabla 6).

El 73.5% de los *Staphylococcus spp.* fueron aislados en infecciones nosocomiales. La frecuencia de resistencia antimicrobiana en este grupo bacteriano fue la mayor, en comparación a los demás grupos. La frecuencia de resistencia a la oxacilina fue del 65.5%. No se registraron especies de *Staphylococcus* resistentes a vancomicina. Solo una cepa de *Staphylococcus epidermidis* mostró resistencia a rifampicina. Para el resto de los antibióticos, la frecuencia de resistencia fue mayor del 26%, incluyendo la ampicilina, para los casos de sepsis neonatal Tardía. Llama la atención la resistencia elevada a la ampicilina; medicamento de primera elección en el manejo empírico de la sepsis neonatal; sin embargo, no muestra relevancia estadística (P 0.81). (Tabla 6 y7).

El grupo de Enterobacterias mostraron menor frecuencia de resistencia antimicrobiana en cepas aisladas a comparación del grupo de *Staphylococcus*. Para los antibióticos ticarcilina con ácido clavulánico, imipenem, amikacina, piperacilina con tazobactam y meropenem, la frecuencia de resistencia fue menor del 3%. También llama la atención, para este grupo, el porcentaje de resistencia elevado a la ampicilina, siendo además estadísticamente significativa con una P <0.001. (Tabla 8).

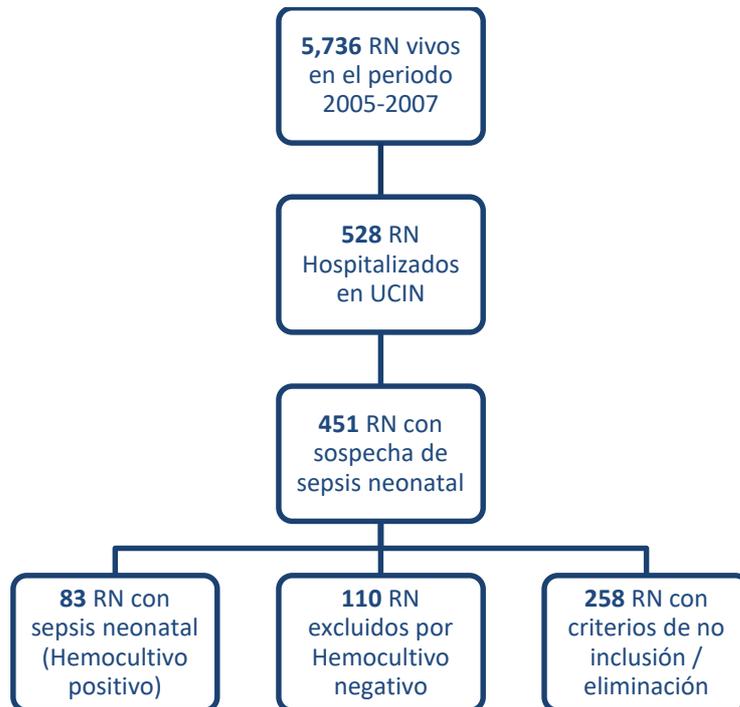
En las bacterias no fermentadoras, no se observó resistencia a amikacina, ciprofloxacino, cefepime y tobramicina. La frecuencia de resistencia a meropenem fue 1.6/5; estas bacterias fueron especies de *Pseudomonas*, ninguna de *Acinetobacter*. Sin embargo, dado el número de casos aislados, en proporción, estos datos no resultan en significancia estadística. (Tabla 9).

Del grupo de *Enterococcus spp.*, se aisló una cepa; la cual mostró resistencia a gentamicina, sin significancia estadística.

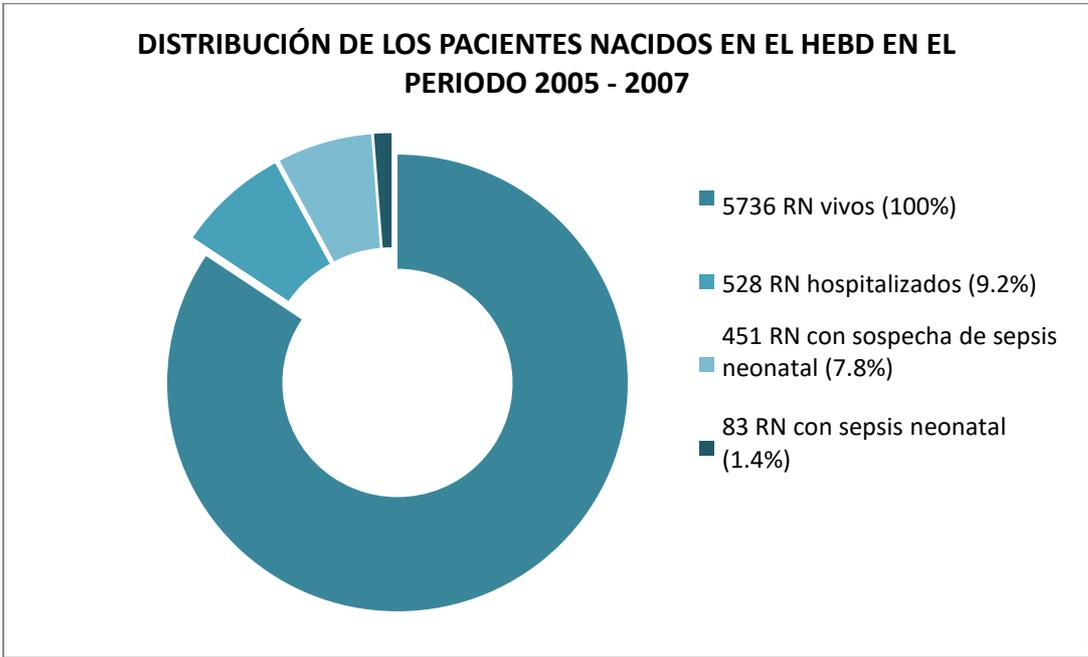
Del total de levaduras que se aislaron en pacientes con sepsis neonatal (n: 3); un caso fue *Candida parapsilosis* y dos con aislamiento de *Candida albicans*. Ninguna de las cepas mostró resistencia a los antifúngicos analizados.

Tabla 3. Distribución de la sepsis neonatal según su inicio.

Sepsis Neonatal	n	%
Temprana	26	31.3
Tardía	57	68.7
Total	83	100.00



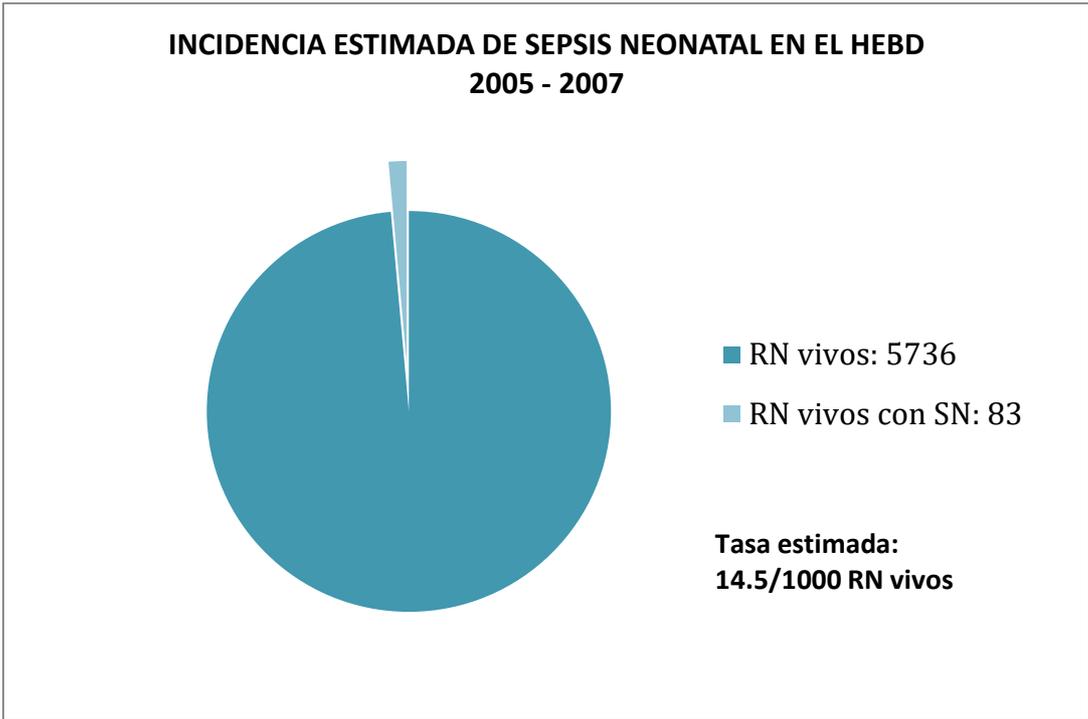
Gráfica 1. Diagrama de flujo para la selección de RN con sepsis neonatal, en el Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez”, en el periodo comprendido del 2005 al 2007.



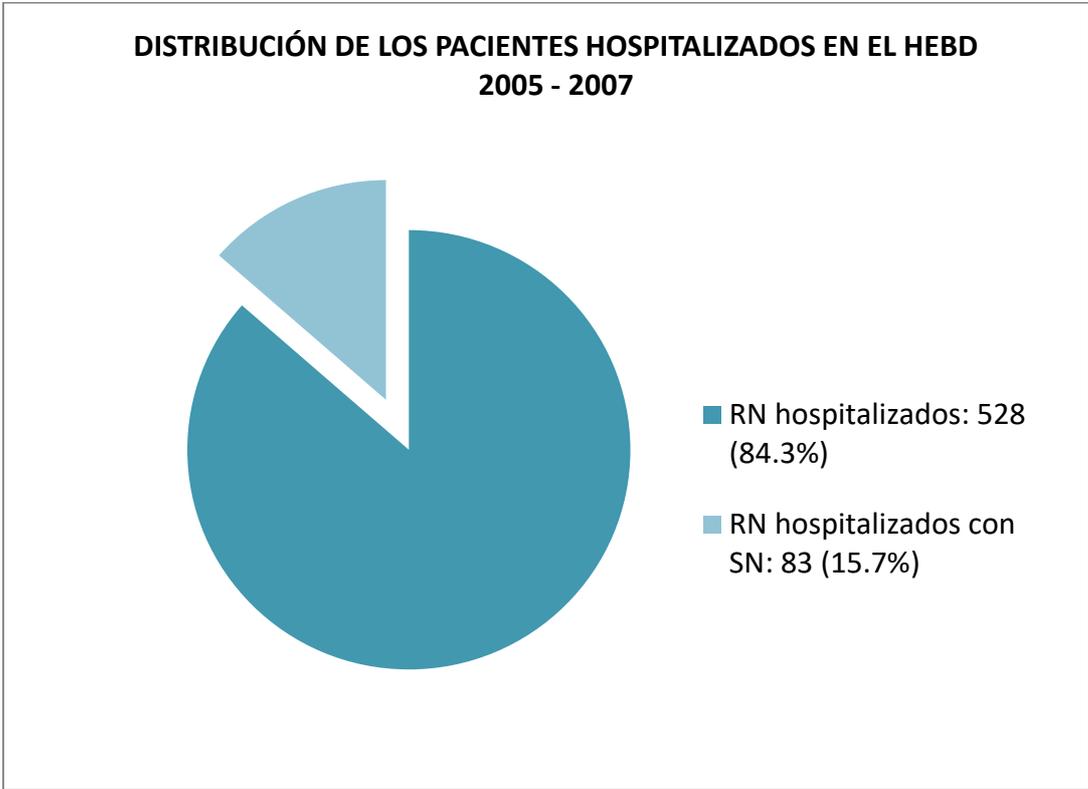
Gráfica 2.

Tabla 4. Incidencia de sepsis neonatal temprana y tardía 2005 – 2007 (RN vivos: 5736).

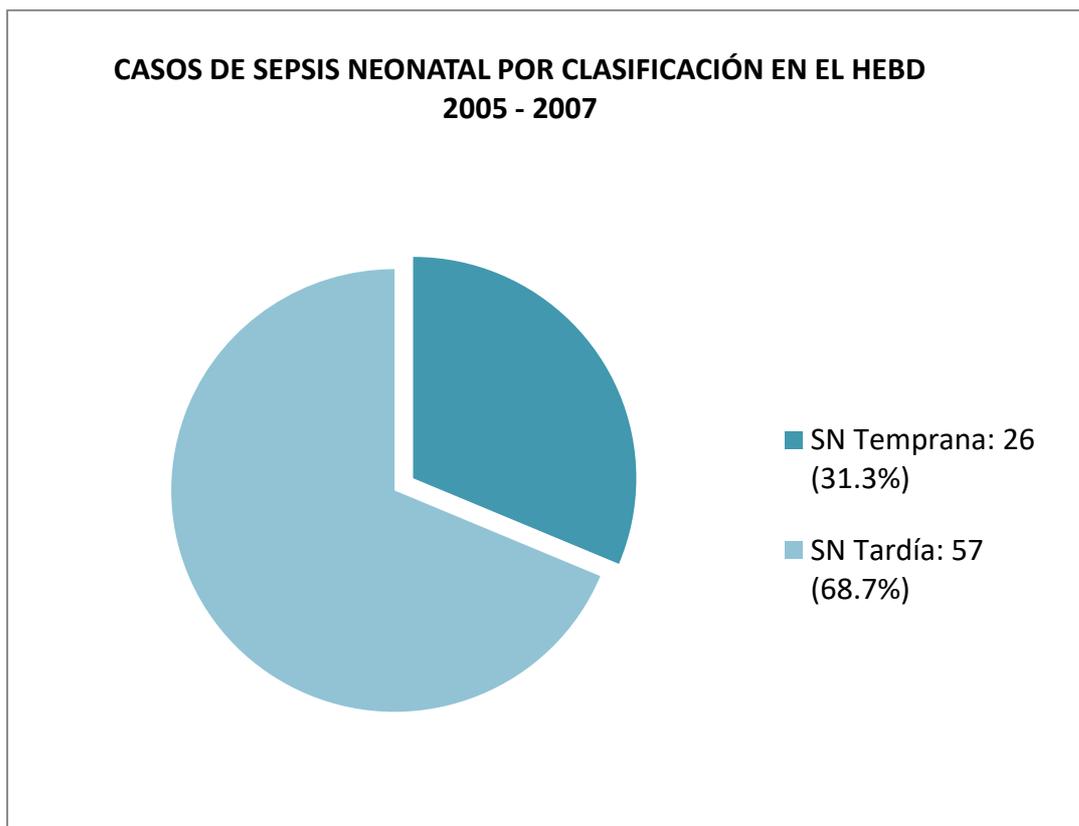
Sepsis Neonatal	n	Incidencia por cada 1000 RN vivos
Temprana	26	4.6
Tardía	57	9.9
Total	83	14.5



Gráfica 3.



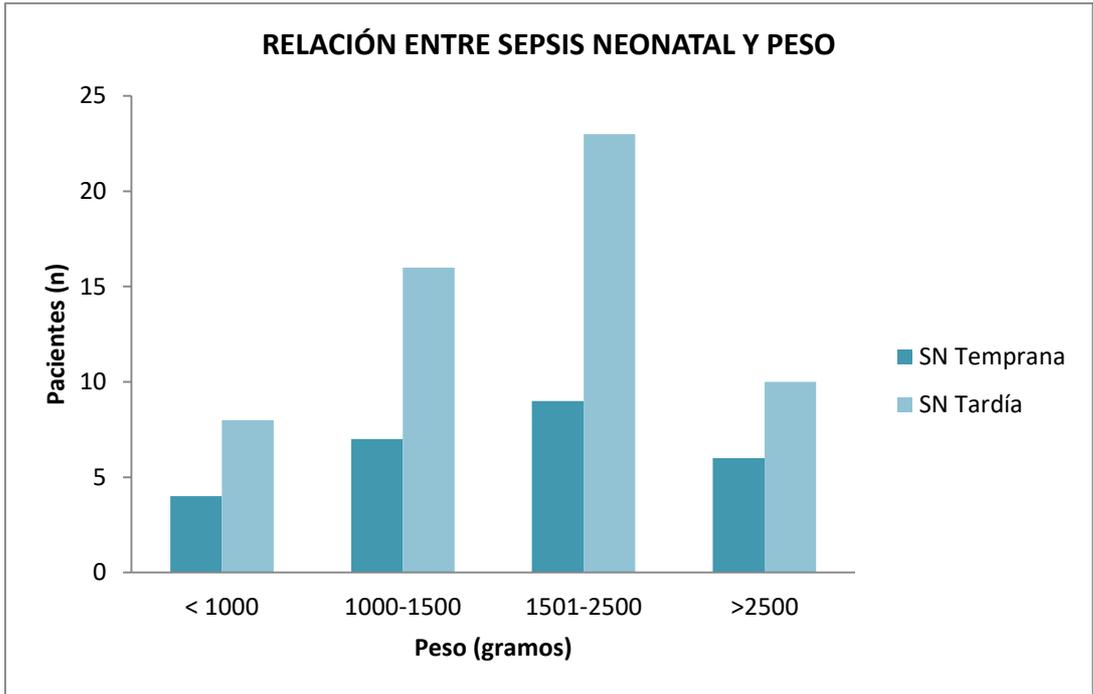
Gráfica 4.



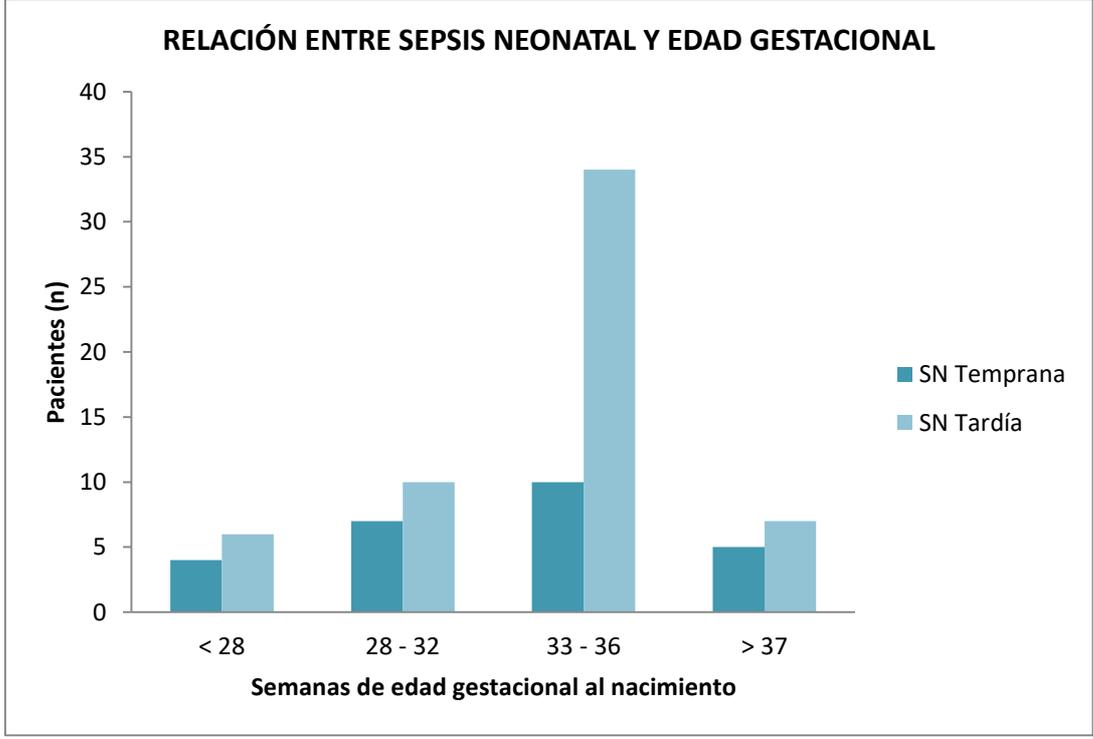
Gráfica 5.

Tabla 5. Distribución de la sepsis neonatal según características neonatales

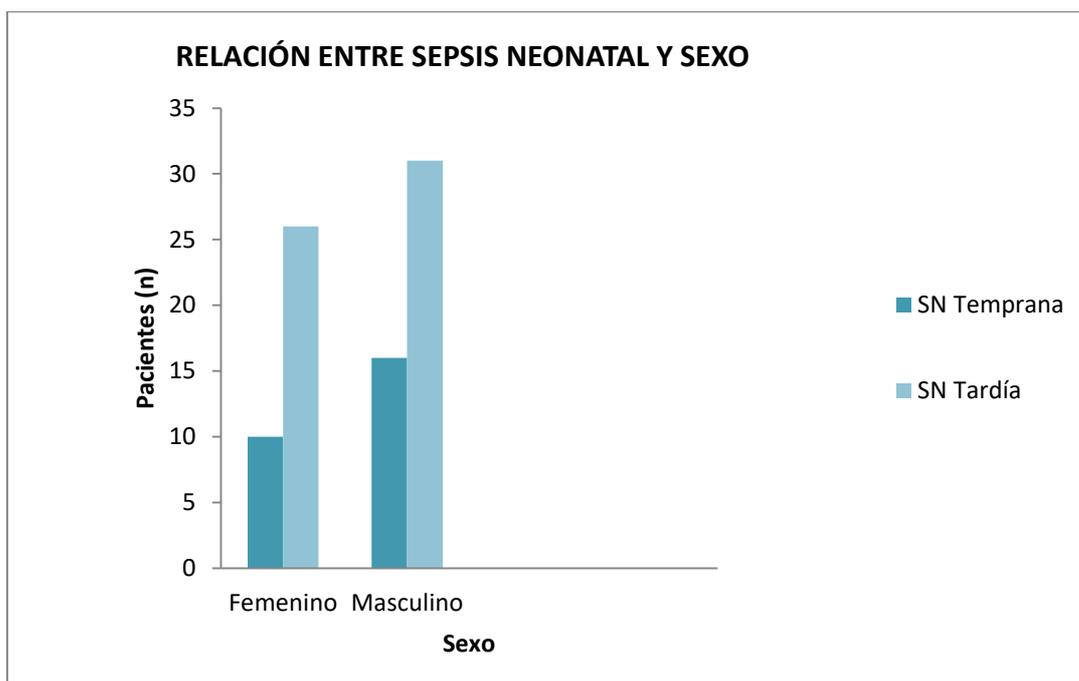
Características	Temprana n / %	Tardía n / %	Total n / %	P
Peso (g)				
< 1000	4 (15.4)	8 (14.0)	12 (14.5)	< 0.001
1000 – 1500	7 (26.9)	16 (28.0)	23 (27.7)	< 0.001
1501 – 2500	9 (34.6)	23 (40.3)	32 (38.5)	< 0.001
> 2500	6 (23.1)	10 (17.7)	16 (19.3)	0.056
Total	26 (100.0)	57 (100.0)	83 (100.0)	0.005
Edad Gestacional				
< 28 semanas	4 (15.4)	6 (10.5)	10 (12.0)	0.02
28 – 32 semanas	7 (26.9)	10 (17.7)	17 (20.5)	0.01
33 – 36 semanas	10 (38.4)	34 (59.6)	44 (53.0)	< 0.001
≥ 37 semanas	5 (19.3)	7 (12.2)	12 (14.5)	0.03
Total	26 (100.0)	57 (100.0)	83 (100.0)	0.005
Sexo				
Femenino	10 (38.4)	26 (45.6)	36 (43.4)	0.005
Masculino	16 (61.6)	31 (54.4)	47 (56.6)	0.005
Total	26 (100.0)	57 (100.0)	83 (100.0)	0.005



Gráfica 6.



Gráfica 7.



Gráfica 8.

Tabla 6. Grupos de gérmenes aislados.

Grupos y especies	Temprana (n:26) /31.3%	Tardía (n:57) / 68.7%	Total (n:83) / 100%	OR (95% IC)	P (X ²)
Staphylococcus	13	36	49 (59.1%)	0.39 (0.1-9.7)	< 0.001
<i>S. coagulasa negativo</i>	12	33	45		
<i>S. aureus</i>	1	3	4		
Enterobacterias	8	12	20 (24.1%)	2.6 (0.9-7.7)	0.005
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	2	2		
<i>E. coli</i>	3	2	5		
<i>E. cloacae</i>	2	5	7		
<i>Citrobacter spp.</i>	0	1	1		
<i>Serratia marcescens</i>	2	2	4		
<i>Proteus m.</i>	1	0	1		
Bacterias no fermentadoras	2	3	5 (6%)	-	0.2
<i>Pseudomonas spp.</i>	2	3	5		
Enterococcus	0	1	1 (1.2%)	-	0.4
<i>E. faecalis</i>	0	1	1		
Streptococcus	0	0	0 (0%)	-	--
Levaduras	1	2	3 (3.6%)	-	0.02
<i>Cándida albicans</i>	0	1	1		
<i>Candida sp.</i>	1	1	2		
Otros	2	3	5 (6%)	-	0.4
<i>Prototheca</i>	1	2	3		
<i>Empedobacter</i>	0	1	1		
<i>Alcaligenes f.</i>	1	0	1		

Tabla 7. Frecuencia de resistencia antimicrobiana de *Staphylococcus* aislados en pacientes con sepsis neonatal temprana o tardía con valor de P (X²).

Antibiótico	Cepas aisladas en sepsis temprana % / (n:13)	Cepas aisladas en sepsis tardía % / (n:36)	P (X ²)
Penicilina	100.0 (13/13)	89.7 (32/36)	0.46
Amoxicilina /ác. clavulánico	30.7 (4/13)	65.5 (23/36)	0.61
Oxacilina	30.7 (4/13)	65.5 (24/36)	0.61
Ceftriaxona	30.7 (4/13)	62.1 (22/36)	0.69
Clindamicina	100.0 (13/13)	62.1 (22/36)	0.62
Ciprofloxacina	0.0 (0/13)	44.8 (16/36)	0.12
TMP/SMZ	0.0 (0/13)	33.3 (12/36)	0.76
Ceftazidima	0.0 (0/13)	26.1 (9/36)	0.67
Rifampicina	0.0 (0/13)	2.7 (1/36)	0.70
Vancomicina	0.0 (0/13)	0 (0/36)	0.78
Ampicilina	30.7 (4/13)	63.8 (23/36)	0.81

Tabla 8. Frecuencia de resistencia antimicrobiana de enterobacterias aisladas en pacientes con sepsis neonatal temprana o tardía con valor de P (X²).

Antibiótico	Cepas aisladas en sepsis temprana % / (n:8)	Cepas aisladas en sepsis tardía % / (n:12)	P (X ²)
Amikacina	12.5(1/8)	8.3 (1/12)	0.70
Gentamicina	12.5 (1/8)	41.6 (5/12)	0.003
Ampicilina	50.0 (4/8)	91.6 (11/12)	< 0.001
Ampicilina /sulbactam	25.0 (2/8)	50.0 (6/12)	0.001
Ticarcilina / ác. clavulánico	0.0 (0/8)	8.3 (1/12)	0.15
Ceftriaxona	12.5 (1/8)	41.6 (5/12)	< 0.001
Ceftazidima	12.5 (1/8)	41.6 (5/12)	0.001
Cefotaxima	12.5 (1/8)	50.0 (6/12)	< 0.001
Cefepime	12.5 (1/8)	41.6 (5/12)	< 0.001
Ciprofloxacino	0.0 (0/8)	25.0 (3/12)	0.05
Imipenem	0.0 (0/8)	8.3 (1/12)	0.43
Meropenem	0.0 (0/8)	8.3 (1/11)	0.72
TMP/SMZ	25.0 (2/8)	(/12)	0.002

Tabla 9. Frecuencia de resistencia antimicrobiana de bacterias no fermentadoras aisladas en pacientes con sepsis neonatal temprana y tardía con valor de P (X²)

Antibiótico	Cepas aisladas en sepsis temprana (n:2)	Cepas aisladas en sepsis tardía (n:3)	P (X ²)
Amikacina	(0/2)	(0/3)	0.66
Ticarcilina/ ác. clavulánico	(1/2)	(1/3)	0.49
Ceftazidima	(0/2)	(0/3)	0.40
Ciprofloxacina	(0/2)	(0/3)	0.66
Cefepime	(0/2)	(0/3)	0.66
Meropenem	(1/2)	(1/3)	0.50
Tobramicina	(0/2)	(0/3)	0.66
TMP/SMZ	(0/2)	(1/3)	0.99

IX. DISCUSIÓN

La sepsis neonatal ocupa un lugar importante dentro de los padecimientos que se diagnostican en el periodo neonatal. Su tasa oscila entre 0.5 – 8 / 1000 nacidos vivos. Las tasas máximas suelen corresponder a los RN con bajo peso, a aquellos con depresión neonatal, factores de riesgo perinatales maternos (p. Ej. nivel socioeconómico bajo, ruptura prematura y/o prolongada de membranas) y del propio neonato (p. ej. sexo masculino, peso bajo). Dentro de las principales causas de mortalidad en el periodo neonatal, la sepsis neonatal se encuentra dentro de las primeras cinco causas de mortalidad para el año 2010; con tasa de mortalidad global de la sepsis neonatal temprana del 3-40%, y la de sepsis de inicio tardío del 2-20%. La tasa de mortalidad es de 2 a 4 veces más alta en RN de bajo peso que en aquellos de término. La tasa de mortalidad depende en gran medida del agente antimicrobiano causal. Además de la mortalidad, los RN de muy bajo peso al nacer que desarrollan sepsis neonatal tienen un riesgo significativamente mayor de secuelas en su desarrollo neurológico. Es por ello que la enorme importancia de este padecimiento, hace necesario su entendimiento causal para mejorar las estadísticas que se comentan^{1,2,3}.

En el Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez”, se registraron 83 casos de sepsis neonatal en el periodo comprendido del 3 de marzo del año 2005 al 2 de marzo del 2007. De éstos, 26 correspondieron a casos de sepsis neonatal temprana, y 57 a sepsis neonatal de aparición tardía. La tasa estimada para los casos de sepsis neonatal en el Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez” fue de 14.5 por cada 1000 nacidos vivos. De 5,736 RN vivos en el Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez” en el periodo estudiado, se hospitalizaron a 528 neonatos. Del total de pacientes hospitalizados, 451 pacientes (85.4%) presentaron, durante su estancia hospitalaria, datos clínicos que hicieron sospechar de sepsis neonatal. El total de casos documentados por hemocultivos positivos fue de 83 (18.4%). El total de casos de neonatos con sepsis neonatal representa el 15.7 de los pacientes hospitalizados.

La prevalencia de sepsis neonatal entre los RN en este estudio, de 14.5 / 1,000 RN vivos, es más alta que la informada en otros artículos realizados en países desarrollados, donde la tasa prevalente oscila de 0.9 – 3.3 / 1,000 RN vivos, lo que implica que, en países en vías de desarrollo como el nuestro, sigue siendo un problema de salud importante. Esto también puede indicar que el nivel de medidas higiénicas y el apego a las técnicas de asepsia y antisepsia probablemente no sean los óptimos en nuestro Hospital. Por lo tanto, es importante enfatizar el control de la infección y las medidas de higiene. En los países en desarrollo, existe una gran variación en la tasa de sepsis neonatal, que varía e 5.6 - 15.4 (1,000 RN vivos. Esto se ha atribuido a factores como la estructura socioeconómica, las prácticas perinatales, así como a la falta de prácticas de control de infecciones y buenos protocolos de regímenes de antimicrobianos. Las tasas de sepsis neonatal predominantemente bajas de los países desarrollados se deben principalmente a buenas prácticas de control de infecciones, incluido el uso racional de los medicamentos antimicrobianos.

El grupo de *Staphylococcus spp.* (n:49) fue el más aislado tanto en los casos de sepsis neonatal temprana, como de sepsis neonatal tardía. Informes similares se han realizado en otros países en vías de desarrollo. A ellos le siguieron el grupo de enterobacterias. Las condiciones, reportadas en la literatura, que favorecen este tipo de infecciones son la prematurez, los procedimientos invasivos, como catéteres centrales o ventilación mecánica, y la inmadurez del sistema inmune del neonato. Otra posibilidad, en el caso de los RN con sepsis neonatal temprana, es la transmisión horizontal de las madres. Por lo tanto, esta observación puede sugerir una higiene deficiente por parte de las madres, como factor importante que contribuye a la alta incidencia de sepsis neonatal por el grupo de *Staphylococcus spp.* en nuestro Hospital y en otras Instituciones de países en vías de desarrollo. Otra posibilidad puede radicar en una tasa elevada de portación en vías respiratorias y/o vaginal del grupo de *Staphylococcus* en nuestro medio ambiente, aunque no hay estudios disponibles que arrojen evidencia al respecto.

Tanto para el grupo de *Staphylococcus*, como de enterobacterias, se identificó una elevada resistencia a la ampicilina; sólo en el grupo de enterobacterias se apreció relevancia estadística con $P < 0.001$. Para el grupo de bacterias *Staphylococcus spp.*, se identificó resistencia a la oxacilina en un 65.5%, lo que sugiere una utilidad limitada de los antibióticos betalactámicos. Esto difiere de lo descrito en la literatura mundial.

De los organismos Gram-negativos responsables de sepsis neonatal en nuestro Hospital, destacan *E. coli* y *E. cloacae*. Estos resultados son de suma importancia para tomar en cuenta en la elección del régimen antibiótico empírico de primera línea. En este estudio, las enterobacterias aisladas mostraron resistencia a ampicilina (57.1%), gentamicina (15.9%), amikacina (2.3%) y cefotaxima (11.1%). En las bacterias de adquisición tardía, la resistencia se incrementó en forma significativa, excepto para la amikacina. Para este grupo, también se cuantificaron tasas de resistencia a amikacina, imipenem y meropenem inferiores al 3%, tanto en infecciones tempranas y tardías. Estos porcentajes sugieren que los esquemas antimicrobianos empíricos deben incluir alguno de estos antibióticos. Dada la baja frecuencia de resistencia, la amikacina deberá seguir siendo usada en lugar de cefalosporinas en el régimen antimicrobiano empírico para la sepsis neonatal, y modificar el tratamiento con base en los resultados de antibiogramas.

El hecho que no se haya registrado ningún caso de infección por *Streptococcus* refuerza el hecho de que no es tan común en nuestro entorno, como en los países desarrollados, donde es la principal causa de sepsis neonatal. La razón de dicho hallazgo y su semejanza con otros reportes de Institutos de países en vías de desarrollo aún no es clara. Se evidencia la necesidad de realizar estudios para establecer si el organismo no es común en nuestro entorno, o si existen factores que protejan de esta infección específica en los neonatos¹⁰.

El número de bacterias no fermentadoras, levaduras y otros gérmenes, no permitió realizar comparaciones concluyentes sobre los patrones de resistencia de bacterias aisladas entre los casos de sepsis neonatal temprana y tardía.

Este estudio nos permitió conocer la epidemiología de la sepsis neonatal en nuestro hospital; sin embargo, debido a que no se contó, al momento de realizar este estudio, con mayor información más detallada sobre factores asociados, no fue posible definir subgrupos de mayor riesgo, lo cual fue una limitación para este estudio.

Con los hallazgos de este estudio, los organismos que causan sepsis neonatal demostraron poca susceptibilidad a los medicamentos betalactámicos recomendados en la literatura mundial, como la ampicilina y la oxacilina. A pesar que algunos de los análisis no presentaron relevancia estadística; este estudio puede servir como introducción para estudios con un análisis más detallado, que permita recomendar de manera más contundente e inferir el cambio a antibióticos más complejos, en particular las cefalosporinas de mayor generación, como antibióticos de primera línea. Esto contribuiría en gran medida al control de aparición de cepas de organismos multirresistentes, que es uno de los principales problemas reales en las unidades neonatales de muchos Institutos que se encuentran en países en vías de desarrollo³².

X. CONCLUSIONES

Mediante este estudio realizado en el Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez”, en el servicio de UCIN; en el periodo comprendido del 3 de marzo del año 2005 al 2 de marzo del 2007, se pueden obtener las siguientes conclusiones:

La tasa de la sepsis neonatal, concuerda con lo establecido en la literatura mundial, para Hospitales en países en vías de desarrollo; esto a pesar de ser un hospital catalogado como de “concentración”, en la que acude población abierta proveniente de diferentes regiones e, incluso, varios estados de la República Mexicana.

Los resultados en cuanto a la asociación de la sepsis neonatal a factores como peso, sexo y semanas de gestación al nacimiento, concuerdan con lo establecido en la literatura mundial.

No se cuenta con la documentación completa y detallada, en los expedientes clínicos, al momento de realizar este estudio, para poder realizar relaciones y asociaciones más detalladas con factores de riesgo ambientales comentados en la literatura, y la incidencia de sepsis neonatal, no siendo este el objetivo del estudio. Sin embargo, es importante considerar que la Historia Clínica Perinatal, puede no ser suficiente para detectar y comentar específicamente tales factores de riesgo relacionados a la sepsis neonatal. También se pudo constatar una falta importante de datos registrados en los archivos clínicos en cuanto a antecedentes perinatales, y datos clínicos relacionados a Respuesta Inflamatoria. Se sugiere la realización de un instrumento agregado o anexo a la Historia Clínica Perinatal, que sea realizado a las madres que asistan a la atención obstétrica, mismo que cuenta con los factores de riesgo específicamente estipulados para sepsis neonatal. Esto se pudiera llevar a cabo para estudios posteriores.

Las bacterias identificadas con mayor frecuencia en sepsis neonatal fueron *Staphylococcus spp.* y *enterobacterias*, lo cual concuerda con la literatura mundial, para países desarrollados.

En especies de *Staphylococcus*, la resistencia a oxacilina se presentó en 65.5%. Además, Tanto en el grupo de *Staphylococcus* y *enterobacterias*, se evidenció un porcentaje elevado de resistencia a la ampicilina. La relevancia significativa sólo fue significativa en un dato (para el grupo de *enterobacterias*). Con base en lo anterior; el régimen antimicrobiano sugerido, con base en los porcentajes evidenciados tanto para los casos de sepsis neonatal temprana como sepsis neonatal tardía, sigue estableciendo la combinación de un betalactámico de amplio espectro con bajo porcentaje de resistencia antimicrobiana (ampicilina), y un aminoglucósido (amikacina). Lo que concuerda con la literatura a nivel mundial.

No se hallaron en los registros clínicos datos completos con respecto a la relación entre los factores de riesgo ambientales comentados en la literatura y la incidencia de sepsis neonatal, no siendo este el objetivo del estudio; es importante considerar que la historia clínica perinatal puede no ser suficiente para detectar y comentar específicamente los factores relacionados. También se debió a los pocos datos registrados en los archivos clínicos en cuanto a los antecedentes perinatales; tanto por la falta de concientización para la búsqueda de factores de riesgo, como por el hecho de que el Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez” es un hospital de concentración, el cual recibe población abierta, incluso de otros estados. Se sugiere la realización de un instrumento agregado o anexo a la Historia Clínica Perinatal que sea realizado a las madres que asistan a la atención obstétrica, mismo que cuente con los datos relevantes para establecer los factores de riesgo directamente relacionados a sepsis neonatal para nuestra población e, incluso, para poder realizar una herramienta para el Cálculo de la Predicción del riesgo para la sepsis neonatal, como se está realizando en la gran mayoría de los países desarrollados. Un ejemplo de esta herramienta es el grupo Kaiser Permanente (neonatalsepsiscalculator.kaiserpermanente.org). Esto se pudiera llevar al cabo en estudios posteriores, por lo que se sugiere estudiar dichas recomendaciones.

Se recomienda, con base en este estudio inicial, la realización de estudios más detallados, que permitan reforzar la sugerencia de un cambio en la terapéutica antimicrobiana inicial. Incluso, en países desarrollados como el nuestro, donde el *Staphylococcus coagulasa negativo* es la causa más frecuente de sepsis neonatal, sobre todo de aparición tardía, se necesita de mayor análisis para determinar el cambio de esquema antimicrobiano inicial con vancomicina más un aminoglucósido, como lo sugieren diversos estudios a nivel internacional.

XI. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Orfali J. Sepsis Neonatal. Nuevas estrategias terapéuticas. Rev. Ped. Elec 2004, Vol 1, No. 1.
2. Oswaldo R, Lona J. Et al. Sepsis neonatal temprana, incidencia y factores de riesgo asociados en un hospital público del occidente de México. Rev Chilena infectol 2015;32(4):387-392.
3. Anwer S, Mustafa S, et al. Neonatal Sepsis: An Etiological Study. JPMA 50:91,2000.
4. Griffin et al., Heart rate characteristics and clinical signs in neonatal sepsis. Pediatric Research 2007.
5. Camacho-González A, Spearman P, et al., Neonatal Infectious Diseases: Evaluation of Neonatal Sepsis, *Pediatr Clin North Am.* 2013 April; 60(2):367–389.
6. Bindayna K, Jamsheer A, et al. Neonatal Sepsis 1991-2001: Prevalent Bacterial Agents and Antimicrobial Susceptibilities in Bahrain. *Med Princ Pract* 2006;15:131-136.
7. Alvarado-Gamarra G, Alcalá-Marcos KM, et al. Características microbiológicas y terapéuticas de la sepsis neonatal confirmada en un hospital de Lima, Perú. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*, 2016;33(1):74-82.
8. Oswaldo P, Lona J, et al. Sepsis neonatal temprana, incidencia y factores de riesgo asociados en un hospital público del occidente de México. *Rev Chilena Infectol* 2015;32(4):387-392.
9. Poupolo et al., Estimating the Probability of Neonatal Early-Onset Infection on the Basis of Maternal Risk Factor. *Pediatrics* Volume 128, Number 5, November 2011.
10. Hope W, Castagnola E, et al. Guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:38-52.
11. Jolita Bekhof, Clinical signs to identify late-onset sepsis in preterm infant, *Eur J Pediatr* (2013) 172:501–50.
12. Anirudha Das et al., Clinical Indicators of Late-Onset Sepsis Workup in Very Low-Birth-Weight Infants in the Neonatal Intensive Care Unit. *Am J Perinatol* 2016;33:856–860.
13. Bastek J, Gómez L, et al. The Role of Inflammation and Infection in Preterm Birth. *Clin Perinatol* 38 (2011) 385-406.
14. Vergnano S, Sharland M, et al. Neonatal Sepsis: an international perspective. *Arch Dis Fetal Neonatal* 2005;90:F220-F224.
15. Manzoni P, De Luca D, et al. Prevention of Nosocomial Infections in Neonatal Intensive Care Units. *Am J Perinatol* 2013;30:81-88.
16. Garber S, Puopolo K, Prevention of Central Line-Associated Bloodstream Infections Among Infants in the Neonatal Intensive Care Unit. *NeoReviews* 2015;16:e211.
17. Cotallo C, Ibáñez A. Protocolo diagnóstico-terapéutico de la sepsis neonatal. *Bol Pediatr* 2006; 46(Supl. 1): 125-134.
18. Neu N, Duchon J, et al. TORCH Infections. *Clin Perinatol* 42 (2015) 77-103.

19. Akindolire A, Tongo O, et al. Etiology of early onset septicemia among neonates in the University College Hospital, Ibadan, Nigeria. *J Infect Dev Ctries* 2016;10(12):1338-1344.
20. Gordon A, Jeffery HE. Regímenes con antibióticos para la sospecha de sepsis de aparición tardía en recién nacidos. *La biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford.
21. Martin S, Christoph B, et al. Revised guidelines of the Swiss Society of Neonatology in collaboration with the Paediatric Infectious Disease Group of Switzerland (PIGS): modified version based on a previous publication in the *Journal of the Swiss Society of Paediatrics*. *Swiss Med Wkly*. 2013;143:w13873.
22. Goldsetin B. Heart Rate Characteristics in Neonatal Sepsis: A promising Test That Is Still Premature. *Pediatrics* 2005;115:1070-1072.
23. Auriti C, Fiscarelli E, et al. Procalcitonin in detecting neonatal nosocomial sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012 97: F368-F370.
24. Deleon C, Shattuck K, et al. Biomarkers of Neonatal Sepsis. *NeoReviews* 2015;16:e297.
25. Zea-Vera A, Ochoa T. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. *Journal of Tropical Pediatrics*, 2015, 61, 1-13.
26. Bhandari V, Wang Ch, et al. Hematologic Profile of Sepsis in Neonates: Neutrophil CD64 as a Diagnostic Marker. *Pediatrics* 2008;121:129-134.
27. Hofer N, Zacharias E, et al. An Update of the Use of C-Reactive Protein in Early-Onset Neonatal Sepsis: Current Insights and New Tasks. *Neonatology* 2012;102:25-36.
28. Mukhopadyay S, Puopolo K. Neonatal Early-Onset Sepsis: Epidemiology and Risk Assessment. *NeoReviews* 2015;16:e221.
29. Kawasaki T. Update on pediatric sepsis: a review. *Kawasaki Journal of Intensive Care* 2017-5:47.
30. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. *MMWR* 2010;59. 1-23.
31. Benjamin D, Stoll B. Infection in Late Preterm Infants. *Clin Perinatol* 33 (2006) 871-882.
32. Craft A, Finer N, et al. Vancomicina para la profilaxis contra la sepsis en recién nacidos prematuros. *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford.

