



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE
NOVIEMBRE

“CARACTERIZACIÓN DE LOS AGENTES PATÓGENOS AISLADOS EN LA UNIDAD
DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
JENESIS DANA E GALICIA GARZA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA
SUBESPECIALIDAD
NEONATOLOGÍA

ASESORES DE TESIS:

DRA. MONICA ROMERO MACIAS
MÉDICO SUBESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA

CIUDAD DE MEXICO JULIO, 2023.



No. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:
312.2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE
NOVIEMBRE**

**“CARACTERIZACIÓN DE LOS AGENTES PATÓGENOS AISLADOS EN LA UNIDAD
DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
JENESIS DANAE GALICIA GARZA**

**PARA OBTENER EL TITULO DE LA
SUBESPECIALIDAD
NEONATOLOGÍA**

ASESORES DE TESIS:

**DRA. MONICA ROMERO MACIAS
MÉDICO SUBESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA**

CIUDAD DE MEXICO JULIO,2023.



**No. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:
312.2023**

Asesor de tesis

Dra. Mónica Romero Macias

Médico Subespecialista en Neonatología. Médico Adscrito al Servicio de Neonatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Avenida Félix Cuevas #540, Col. Del Valle , Código Postal 03229 Delegación Benito Juárez.
Ciudad de México.

Teléfono: 52-00-50-03

Correo electrónico: monicmacias@hotmail.com

Tesista

Dra. Jenesis Danae Galicia Garza

Médico residente de segundo año de Neonatología

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Avenida Félix Cuevas #540, Col. Del Valle , Código Postal 03229 Delegación Benito Juárez. Ciudad de México.

Teléfono 5551817912

Correo electrónico: genegalicia@hotmail.com

Título de tesis

CARACTERIZACION DE LOS AGENTES PATOGENOS AISLADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE.
FOLIO:312.2023.

Dra. Denisse Añorve Bailón
Subdirectora de enseñanza e investigación



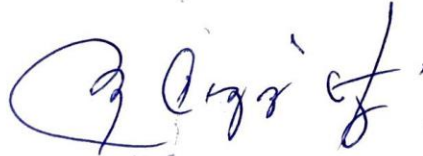
Dr. José Luis Aceves Chimal
Encargado de la coordinación de enseñanza



Dr. Jesús Alfredo Rojas Escartín
Jefe de servicio



Dr. Manuel Cázarez Ortiz
Profesor titular del curso



Dra. Mónica Romero Macías
Asesor de tesis



Índice

| No. | Apartado | Página |
|------------|----------------------------------|-----------|
| 1. | Resumen..... | 1 |
| 2. | Abstract..... | 2 |
| 3. | Introducción..... | 3 |
| 4. | Antecedentes..... | 4 |
| 5. | Justificación..... | 9 |
| 6. | Planteamiento del problema..... | 9 |
| 7. | Objetivos..... | 10 |
| 8. | Hipótesis..... | 10 |
| 9. | Material y métodos | 10 |
| 10. | Aspectos éticos | 13 |
| 11. | Conflicto de intereses | 13 |
| 12. | Resultados..... | 14 |
| 13. | Discusión | 17 |
| 14. | Conclusiones..... | 18 |
| 15. | Referencias bibliográficas | 19 |

Resumen

Título:

Caracterización de los agentes patógenos aislados en la unidad de cuidados intensivos neonatales del CMN "20 de Noviembre"

Autores:

Dra. Jenesis Danae Galicia Garza, alumno de la subespecialidad de Neonatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Ciudad de México. Dra. Mónica Romero Macías, médico Subespecialista en Neonatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Ciudad de México.

Introducción:

La sepsis neonatal es una infección sistémica de etiología bacteriana, viral, parasitaria o fúngica asociada a disfunción orgánica que pone en riesgo la vida de los recién nacidos

Además de ser la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad en los recién nacidos a término y prematuros.

La experiencia de nuestro centro médico, se ha observado una elevada incidencia de mortalidad relacionada con procesos sépticos, sin embargo, no se ha realizado una caracterización de las etiologías, por lo que se propone el presente estudio para identificar la etiología para identificar áreas de oportunidad que permitan establecer estrategias de mejora en el servicio de UCIN

Objetivo: Caracterizar los agentes patógenos aislados en la unidad de cuidados intensivos neonatales del CMN 20 de noviembre

Método:

Del registro de pacientes del servicio de neonatología del CMN 20 de noviembre se seleccionaron a los pacientes con sepsis y del expediente clínico registraremos las siguientes variables: edad, sexo, género, sepsis neonatal, hemocultivo, agente patógeno. Durante el periodo enero de 2020-agosto de 2020. Se identificaron los agentes patógenos más frecuentes aislados por hemocultivo y con base en esta información se realizó un análisis descriptivo en el programa SPSS.

Resultados: Noventa recién nacidos fueron evaluados, el rango de edad fue de 3 a 40 días, con predominio masculino (n=49), resto femenino (n=41). Los agentes aislados con mayor frecuencia fueron: *Klebsiella pneumoniae*, *Candida spp*, *S. epidermidis* y *E. coli*. El resto de los agentes se aisló en menos del 10% de los pacientes.

Conclusiones: Fue posible determinar el agente etiológico más frecuente de sepsis neonatal por hemocultivos, se encontró que la gran mayoría de los pacientes con diagnóstico o sospecha de sepsis neonatal presenta en su mayoría un hemocultivo positivo

Palabras clave. Sepsis neonatal, hemocultivo, recién nacido.

Abstract

Title:

Characterization of pathogens isolated in the neonatal intensive care unit of CMN "20 de Noviembre".

Authors:

Dr. Jenesys Danae Galicia Garza, Neonatology subspecialty student at the Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Mexico City. Dr. Mónica Romero Macías, Neonatology subspecialty physician at the Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Mexico City.

Introduction:

Neonatal sepsis is a systemic infection of bacterial, viral, parasitic or fungal etiology associated with organ dysfunction that puts the life of newborns at risk.

In addition to being the most frequent cause of morbidity and mortality in term and preterm newborns.

In the experience of our medical center, a high incidence of mortality related to septic processes has been observed, however, a characterization of the etiologies has not been performed, so the present study is proposed to identify the etiology to identify areas of opportunity to establish strategies for improvement in the NICU service.

Objective:

To characterize the pathogens isolated in the neonatal intensive care unit of the CMN 20 de Noviembre.

Method:

Patients with sepsis will be selected from the patient registry of the neonatology service of the CMN 20 de Noviembre de and the following variables will be recorded from the clinical record: age, sex, gender, neonatal sepsis, blood culture, pathogenic agent. During the period January 2020-August 2020. The most frequent pathogens isolated by blood culture were identified and based on this information a descriptive analysis was performed in the SPSS program.

Results:

Ninety newborns were evaluated, the age range was from 3 to 40 days, with male predominance (n=49), the rest female (n=41). The most frequently isolated agents were: Klebsiella pneumoniae, Candida spp, S. epidermidis and E. coli. The rest of the agents were isolated in less than 10% of the patients.

Conclusions:

It was possible to determine the most frequent etiologic agent of neonatal sepsis by blood cultures, it was found that the vast majority of patients with diagnosed or suspected neonatal sepsis presented mostly positive blood culture

Key words. Neonatal sepsis, blood culture, newborn.

Introducción

La sepsis neonatal es una infección sistémica de etiología bacteriana, viral, parasitaria o fúngica asociada a disfunción orgánica que pone en riesgo la vida de los recién nacidos. (1) En los neonatos, la sepsis se clasifica dependiendo del momento de su inicio: sepsis neonatal temprana es la que inicia durante las primeras 72 horas de vida y tardía después de las 72 horas y puede ser transmitida desde el ambiente hospitalario o la comunidad. El riesgo de sepsis neonatal y la mortalidad tienen una relación inversa con la edad gestacional y el peso al nacer, ya que en estas condiciones se encuentra un sistema inmune inmaduro. (1,2) La sepsis neonatal es la causa más importante de morbilidad y mortalidad en el recién nacido, tanto pretérmino como a término. (2)

En nuestra experiencia hemos observado una elevada incidencia de mortalidad relacionada con procesos sépticos, sin embargo, no se ha realizado una caracterización de las etiologías y su posible relación con las resistencias al tratamiento antibiótico, por lo que se propone el presente estudio para identificar la etiología y la posible resistencia antibiótica para identificar áreas de oportunidad que permitan establecer estrategias de mejora en el servicio de UCIN.

Antecedentes

Es importante conocer cuáles son las características de los pacientes con sepsis neonatal temprana y tardía, así como las características epidemiológicas de los principales microorganismos para tomar medidas de prevención y de tratamiento adecuadas (3)

Definiciones:

Bacteriemia: Se define como la invasión y proliferación de bacterias en el torrente circulatorio.

Sepsis neonatal: Se define como la constatación de síntomas o signos clínicos de infección, ya sea sospechada o comprobada, y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida.

Sepsis neonatal de inicio precoz: Inicio de los síntomas antes de las primeras 72 horas de vida.

Sepsis de inicio tardío: Inicio de los síntomas después de las 72 horas de vida.

Sepsis de transmisión vertical: Infección que se transmite de la madre al feto/RN durante el embarazo, el parto o la lactancia.

Sepsis comprobada: Constatación de síntomas o signos clínicos de infección, signos analíticos de infección y hemocultivo y/o cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) positivos y/o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva en sangre o LCR.

Sepsis clínica: Constatación de síntomas o signos clínicos de infección, signos analíticos de infección y negatividad de las pruebas microbiológicas. (4)

La incidencia de sepsis en el periodo neonatal es mayor que en cualquier otra etapa de la vida. Es una causa importante de muerte en países en desarrollo, con una incidencia reportada que va de 49 hasta 170 por cada 1000 nacidos vivos.(5)

En los países desarrollados se reportan 5 casos por 1000 nacidos vivos. En Estados Unidos se reportan de 1.5 a 3.5 casos por cada 1000 nacimientos, mientras que en México se registran de 4 a 15.4 casos por 1000 nacidos vivos con una letalidad entre 25 a 30%. Aun cuando la tasa de letalidad ha disminuido debido al uso de antimicrobianos, se estima que de 2 a 3% de los neonatos a término y del 20 al 30% de los neonatos pretérmino morirán a causa de sepsis neonatal (5).

Fisiopatología y agentes causales de la sepsis neonatal

- Sepsis de inicio temprano:

La sepsis neonatal de inicio temprano ocurre en el útero a partir de bacterias transplacentarias o más comúnmente ascendentes que ingresan al útero desde el entorno vaginal después de la ruptura de las membranas. El recién nacido puede infectarse cuando se expone a bacterias, virus u hongos potencialmente patógenos durante el paso por el canal de parto. La corioamnionitis puede incluir signos y síntomas maternos (fiebre, leucocitosis, leucorrea) y signos fetales (taquicardia) (6)

- Sepsis de inicio tardío:

La disminución de la función de los neutrófilos y las bajas concentraciones de las inmunoglobulinas aumentan la susceptibilidad de los recién nacidos prematuros a las infecciones invasivas. A medida que los bebés crecen están expuestos a organismos ambientales que pueden ser patógenos para aquellos con un sistema inmunitario inmaduro. La contaminación de las manos es la fuente más común de infecciones postnatales en los bebés ingresados en el hospital. Las infecciones del torrente sanguíneo de aparición tardía ocurren con mayor frecuencia en recién nacidos con acceso venoso central. Estas infecciones se atribuyen a organismos Gram positivos incluidos estafilococos, coagulasa negativos y los estreptococos. (6)

Dentro de la fisiopatología después del reconocimiento de una señal que puede provenir de un agente patógeno o señales de daño endógenas, se presenta un aumento en la producción de varias clases de mediadores inflamatorios y antiinflamatorio como los reactantes de fase aguda, interleucinas y otras moléculas. Se ha planteado que estos mediadores podrían servir como biomarcadores de sepsis neonatal y que podrían ser de ayuda para establecer su diagnóstico, ayudando así con la disminución del uso innecesario de antibióticos. (6)

Factores de riesgo

Existen múltiples factores de riesgo identificados, algunos de los cuales pueden multiplicar el riesgo hasta 10 veces de padecer sepsis neonatal. Entre los factores de riesgo se encuentran:

- ✓ **Factores de riesgo mayores**
- ✓ Colonización materna por el estreptococo del grupo B
- ✓ Corioamnionitis clínica e histológica

- ✓ Ruptura de membranas igual o mayor de 18 horas
- ✓ Infección urinaria y/o vaginal materna en las últimas 2 semanas previas al parto
- ✓ Fiebre materna (mayor de 38°C, 24 horas previo a la terminación del parto o durante el trabajo de parto) (7)
- ✓ **Factores de riesgo menores**
- ✓ Prematuridad sin causa aparente
- ✓ Hijo anterior con infección invasiva por estreptococo β hemolítico del grupo B
- ✓ Parto hospitalario contaminado con heces maternas durante el nacimiento
- ✓ Tactos vaginales frecuentes (más de 4)
- ✓ Parto prolongado: se produce cuando el parto dura aproximadamente 20 horas o más si es primigesta, y 14 horas o más en multíparas.
- ✓ Anemia en el embarazo: menos de 110 gr/dL
- ✓ Preeclampsia en la gestación: estado patológico de la mujer caracterizado por la presencia de hipertensión arterial (140/90 mm/Hg), edemas, proteínas en la orina y aumento excesivo de peso; puede preceder a una eclampsia. (7)

Se deben tener en cuenta todos los antecedentes que podrían incrementar el riesgo de sepsis neonatal, dentro de los cuales se deberá prestar atención a los siguientes:

1.- Factores de riesgo maternos: parto prematuro, infección materna periparto, embarazo sin calidad de control prenatal o ninguna atención prenatal, paridad y la edad.

2.- Factores de riesgo periparto: uso de anestesia epidural, parto prolongado y utilización de fórceps, tactos vaginales frecuentes (más de 4), corioamnionitis, fiebre materna intraparto, rotura prolongada de membranas ovulares (mayor de 18 horas).

3.- Factores de riesgo neonatales: líquido amniótico meconial, debido al riesgo de presentar síndrome de aspiración meconial lo que nos puede producir distrés respiratorio y colonización microbiana del tracto respiratorio, prematuridad (menor de 37 semanas de gestación), bajo peso al nacer, APGAR menor de 7 a los cinco minutos y sexo masculino. (8)

Muchos factores contribuyen a la alta mortalidad debida a las infecciones debido a los retrasos en la identificación y el tratamiento de los recién nacidos con infección, específicamente; incluido el reconocimiento insuficiente de la enfermedad, la demora en la búsqueda de atención a nivel del hogar, el retraso en el inicio del tratamiento y la falta de acceso tanto a los trabajadores de la salud debidamente capacitados como a los servicios de alta calidad para manejar la sepsis. (9)

- **Factores de Riesgo asociados con el recién nacido:**

El factor de riesgo más importante que causa el desarrollo de sepsis en el período neonatal es el parto prematuro y el bajo peso al nacer. Los bebés prematuros con bajo peso al nacer tienen un riesgo de desarrollar sepsis de tres a diez veces mayor que los bebés nacidos a término con peso normal al nacer. Además, los niveles bajos de IgG materna transplacentaria en bebés prematuros se encuentran entre los factores de riesgo. Los procedimientos invasivos incrementan el riesgo de desarrollar sepsis neonatal.

- **Factores de riesgo maternos:**

Corioamnionitis, ruptura prematura de membranas (>18 horas), fiebre materna intraparto (>38°C), parto antes de las 37 semanas de gestación, colonización materna por estreptococos del grupo B

En presencia de ruptura temprana de membranas y corioamnionitis, la incidencia de sepsis de inicio temprano es de 1 a 3 %, es decir, el riesgo de sepsis neonatal temprana aumenta 10 veces. (10)

Etiología

El estreptococo grupo B (EGB) y los microorganismos entéricos gramnegativos predominantemente, Escherichia coli son responsables de la mayoría de los casos de sepsis de inicio temprano. (11)

Existen muchos agentes etiológicos que pueden causar sepsis neonatal dentro de los más frecuentes se

encuentran:

- **Estreptococo del grupo B:** es un diplococo Gram positivo facultativo con factores de virulencia. Es el responsable de hasta 73% de los casos de sepsis neonatal. En el embarazo, el GBS se aloja de manera asintomática en sitios de membranas mucosas, incluidas las mucosas genital, rectal y faríngea, permitiendo así la colonización del recién nacido al momento del parto.
- **Escherichia coli:** Es la segunda causa principal de sepsis en los recién nacidos y representa alrededor del 24% de todos los episodios y el 81% de los casos ocurren en bebés prematuros. El antígeno capsular K1 presente en algunas cepas está estrechamente relacionado con la meningitis neonatal. Los lactantes infectados con cepas antigénicas K1 tienen una mayor morbilidad y mortalidad en comparación con los lactantes infectados con otras cepas
- **Listeria monocytogenes:** Listeria representa el 5% de los casos de sepsis en recién nacidos prematuros. La infección por listeria durante el embarazo puede provocar pérdida fetal, sepsis de inicio temprano o tardío y meningitis. Hasta el 70 % de las infecciones por listeria de los recién nacidos se dan en lactantes con <35 semanas de gestación
- **Infecciones por hongos:** La sepsis fúngica de aparición temprana es una causa infrecuente de sepsis neonatal. En el entorno de la UCIN, las infecciones fúngicas, que involucran más comúnmente a *Candida* spp., se asocian más frecuentemente con sepsis de inicio tardío (12)

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la sepsis neonatal pueden ser muy variadas y por ello muy inespecíficas. No todos los niños con sepsis presentarán fiebre, por lo tanto, los médicos deben tener un alto índice de sospecha cuando se presenten características no específicas, ya que puede ser la presentación temprana de sepsis. Los médicos deben realizar una historia completa para determinar si tiene factores de riesgo elevados de sepsis, seguida de un examen físico detallado. Los signos y síntomas que deben generar sospecha de sepsis son los siguientes: (13, 14)

- **Alteraciones en la termorregulación**

La hipertermia es el hallazgo más frecuente, los neonatos a término están más propensos a tener fiebre que los pretérmino, la hipotermia es menos común en el niño a término, mientras que en prematuro es más frecuente. (13)

- **Alteraciones respiratorias**

Las alteraciones de tipo respiratorio se observan con frecuencia en la sepsis neonatal presentando los siguientes signos: quejido respiratorio, aleteo nasal, taquipnea, tiraje intercostal y subesternal, cianosis y apnea que es uno de los signos más específicos, pero generalmente tardío. (13)

- **Alteraciones abdominales**

Aproximadamente 1/3 presentan alteraciones gastrointestinales, distensión abdominal, vomito, succión deficiente, regurgitación, diarrea o hepatomegalia (signo frecuente de infección intrauterina).

- **Alteraciones cardiovasculares**

Taquicardia la cual se presenta para compensar la mala perfusión, arritmias, edema, hipotensión, la cual sigue desarrollo de choque séptico.

- **Alteraciones en la piel**

Se encuentra ictericia cerca de una tercera parte de los pacientes con sepsis la cual puede aparecer súbitamente o poco a poco en ocasiones es el único signo de infección y se observa en lactantes sépticos sin importar el germen bacteriano.

- **Alteraciones en el sistema nervioso central**

Se puede presentar letargia, hipoactividad, temblores, convulsiones, fontanela anterior abombada reflejos anormales (13,14)

Diagnóstico

Para poder realizar un buen diagnóstico se necesita una microbiología confiable, por lo que si no se cuenta con una microbiología eficiente se tendrá una orientación insuficiente sobre el uso de antimicrobianos, lo que inevitablemente conducirá a prácticas de prescripción deficientes.

- Hemocultivos:

El estándar de oro sigue siendo el hemocultivo, aunque no es 100 % sensible y depende del sitio de la toma, del número de cultivos del volumen de sangre y de la técnica utilizada. Siempre deben tomarse hemocultivos antes de iniciar terapia empírica y repetirse si clínicamente el recién nacido no mejora o empeora. La cantidad recomendada a usar en un hemocultivo es de 1ml, aunque en últimos estudios se ha demostrado que un volumen de 0.6ml es suficiente.

Al menos el 96% de los hemocultivos positivos crecen dentro de las 48 horas y el 97-99% dentro de las 72 horas. (15)

- Urocultivo:

El cultivo de orina rara vez ayuda en el diagnóstico de recién nacido con sepsis de inicio temprano. Si se toma después de los 7 días debe de ser por punción vesical, por la alta probabilidad de contaminación que tienen los cultivos tomados por bolsa recolectora (15)

- Punción Lumbar

Las recomendaciones del Comité para el Feto y el Recién Nacido sugieren realizar una punción lumbar en la evaluación de sepsis neonatal en cualquier bebé con bacteriemia con cultivo positivo, bebés con un curso clínico o datos de laboratorio que sugieran sepsis y bebés que no muestren clínica con la terapia antimicrobiana inicial (16)

- Pruebas diagnósticas coadyuvantes inespecíficas:

Biometría hemática: hemograma alterado (leucocitosis o leucopenia, índice de neutrófilos inmaduros/maduros > 0,2 o inmaduros/totales > 0,16, trombocitopenia, etc.), alteración de reactantes de fase aguda (proteína C Reactiva (PCR) > 10-15 mg/L, Procalcitonina (PCT) > 3 ng/ml). (15)

Tanto la PCR como la procalcitonina son moléculas de respuesta de fase aguda que se producen principalmente en el hígado en respuesta a la infección y al daño tisular, pero que pueden permanecer falsamente bajas en pacientes con hígado inmaduro o disfunción orgánica multisistémica. Si bien, se encontró que la procalcitonina es un poco más sensible y específica, aún no está claro que marcador es clínicamente superior para la evaluación de la sepsis neonatal. La procalcitonina parece verse menos afectada por la vía de nacimiento o los procedimientos quirúrgicos. Por lo tanto, estos marcadores deben usarse en combinación con otros datos clínicos y de laboratorio para tomar decisiones con respecto al inicio de tratamiento. (17)

Diagnóstico Diferencial

Dado los signos inespecíficos de la sepsis neonatal, se deben considerar varios diagnósticos diferenciales, entre los cuales se encuentran: (18)

- Infección por otros agentes (virus, hongos o parásitos)
- Cardiopatía congénita
- Encefalopatía neonatal
- Enfermedad metabólica
- Hipo o hipertiroidismo
- Taquipnea transitoria del recién nacido
- Hipoglucemia (18)

Tratamiento

Teniendo en cuenta los principales agentes patógenos, una combinación de ampicilina y un aminoglucósido (generalmente gentamicina) se usa generalmente como terapia inicial, ya que presentan sinergia contra Streptococcus del grupo B y Listeria Monocytogenes. Las cefalosporinas de tercera generación representan una alternativa razonable, sin embargo, varios estudios han informado un rápido desarrollo de resistencia cuando la

cefotaxima se ha utilizado de forma rutinaria para el tratamiento de la sepsis neonatal de inicio temprano; el uso prolongado de cefalosporinas de tercera generación es un factor de riesgo para la candidiasis invasiva, por lo tanto, la duración del tratamiento debe ser basado en la clínica y los factores de riesgo asociados ya que se ha demostrado que una terapia antimicrobiana de más de 5 días tiene relación con el desarrollo de enterocolitis necrotizante. (19)

Complicaciones:

Algunas de las complicaciones más frecuentes son:

- ✓ Meningitis: Es el más común en el primer mes de vida que en cualquier otra edad y con una elevada frecuencia en mortalidad y morbilidad
- ✓ Choque séptico: Los recién nacidos con sepsis pueden evolucionar hacia un choque séptico, presentando inicialmente disfunción cardiovascular, si progresa puede llevar a daño orgánico terminal y muerte.
- ✓ Disfunción orgánica múltiple: Está implicada la liberación de mediadores de la inflamación que alteran en mayor o menor grado la cascada de la coagulación y el sistema de complemento. (20)

Planteamiento del problema

La sepsis neonatal es la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad en los recién nacidos a término y prematuros.

Motivo por el cual se propone la determinación de los agentes causales frecuentemente aislados en nuestra unidad hospitalaria con el fin de establecer los microorganismos predominantes, con la finalidad de encaminar un manejo antibiótico dirigido precoz.

Llegando así al siguiente cuestionamiento de investigación.

¿Cuáles son las características de los agentes patógenos aislados en la unidad de cuidados intensivos neonatales del CMN 20 de noviembre?

Justificación

Se ha observado una elevada incidencia de mortalidad relacionada con procesos sépticos, que reportada que va de 49 hasta 170 por cada 1000 nacidos (5) sin embargo, no se ha realizado una caracterización de las etiologías existentes en la UCIN, por lo que se propone el presente estudio para identificar los agentes causales para contar con mayor información que nos permita dar mejor estrategias en los tratamientos.

Científica

El estudio de sepsis neonatal y los diferentes microorganismos responsables de dicha entidad es fundamental para poder prevenir complicaciones en los recién nacidos. Dado que los signos y síntomas son muy inespecíficos dicho estudio puede ayudar a detectar de manera temprana datos compatibles con sepsis neonatal, así como posible agente etiológico.

Social

Realizar este estudio podría tener un impacto social, si al término del estudio se implementan estrategias para un inicio de antibioticoterapia orientado a los patógenos más frecuentes aislados por hemocultivo, con lo cual se podría reducir el riesgo de mortalidad a causa de sepsis neonatal.

Epidemiológica

La sepsis neonatal es una de las principales causas de morbimortalidad neonatal, la cual habitualmente se diagnostica en 85% de los casos dentro de las primeras 48 horas. Por ello es de suma importancia la detección precoz.

Académica

Los resultados obtenidos de este estudio se emplearán para realizar una tesis de especialidad, y obtener la titulación de la investigadora principal. Además, los resultados se podrían presentar en sesión general del hospital y podrían utilizarse para la enseñanza de médicos y futuros residentes en formación.

Objetivos

General

Identificar cuáles son los agentes patógenos aislados en la unidad de cuidados intensivos neonatales del CMN 20 de noviembre

Específicos

1. Conocer el resultado de hemocultivo a todos los recién nacidos ingresados a la UCIN con sospecha de sepsis
2. Identificar los datos clínicos sugestivos de sepsis neonatal para una detección temprana
3. Conocer la terapéutica más efectiva de acuerdo con los agentes aislados en hemocultivo

Hipótesis

No aplica al ser un estudio descriptivo

Material y Métodos: Se realizará un estudio de investigación de tipo observacional, descriptivo, transversal en un hospital de tercer nivel CMN 20 de noviembre, en el periodo comprendido de 12 meses de enero a diciembre del 2022.

Operacionalización de variables

| VARIABLE | DEFINICIÓN CONCEPTUAL | DEFINICIÓN OPERATIVA | TIPO DE VARIABLE | UNIDAD DE MEDIDA |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PESO | Cantidad de masa que alberga el cuerpo de una persona | Peso en gramos del niño al momento del nacimiento | Cuantitativa discreta | Gramos |
| EDAD | Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo. | Esta variable se obtendrá por medio de la revisión del expediente clínico de los pacientes. | Cuantitativa discreta | Semanas Días |
| SEXO | Conjunto de características biológicas que diferencian femenino y masculino. | Femenino: con características biológicas femeninas. Masculino: con características biológicas masculinas. | Cualitativa dicotómica | 1.Femenino 2-Masculino |
| SEPSIS NEONATAL | Infección invasiva en general bacteriana, que se produce durante el periodo neonatal | Esta variable se obtendrá por medio de la revisión del expediente clínico de los pacientes. | Cualitativa dicotómica I | Si No |
| HEMOCULTIVO | Método diagnóstico utilizado para detección | Central Periférico | Cualitativa dicotómica I | Positivo Negativo |
| AGENTE PATÓGENO | Cualquier microorganismo capaz de producir alguna enfermedad o daño en un huésped | Virus: Agente infeccioso acelular Bacteria: Organismos unicelulares que causan infecciones Hongo: Pueden ser unicelulares como las levaduras o multicelulares como las hifas, que es la unidad fundamental de los hongos filamentosos. | Politómica | E. Coli Klebsiella Streptococo grupo B Lysteria monocytogenesis Candida albicans |

Población de estudio:

Todos los pacientes con sepsis ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del CMN 20 de noviembre, con diagnóstico de sepsis neonatal enero a diciembre de 2022.

Universo de trabajo:

Todos los pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del CMN 20 de noviembre, con diagnóstico de sepsis neonatal enero a diciembre de 2022.

Tiempo de ejecución: Enero-marzo 2023.

Criterios de inclusión

Recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal ingresados a Unidad de cuidados intensivos neonatales
Hombres y mujeres

Criterios de exclusión

No aplica.

Criterios de eliminación

Pacientes que no cuenten con el expediente clínico completo, y no sea posible obtener todos los datos inherentes a esta investigación.

Muestreo probabilístico.

No aplica

Muestreo no probabilístico.

Por conveniencia de acuerdo con los criterios de selección

Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.

En el servicio de UCIN se han atendido aproximadamente 90 pacientes con sepsis en 2022 por lo que se incluirán a todos.

Técnicas y procedimientos a emplear.

Del registro de pacientes del servicio de neonatología del centro médico nacional 20 de noviembre seleccionaremos los expedientes clínicos de pacientes a quienes se les realizó diagnóstico de sepsis neonatal. Se registrarán las siguientes variables: edad, sexo, género, sepsis neonatal, hemocultivo, agente patógeno.

Procesamiento y análisis estadístico.

Se realizará la captura de datos en Excel de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Posteriormente se importarán los datos a SPSS versión 22, para Mac, se hará un análisis descriptivo aplicando las medidas de tendencia central (media y mediana), y medidas de dispersión (desviación estándar) para variables numéricas, además de frecuencias y proporciones para las variables cuantitativas.

Aspectos éticos

El protocolo será sometido a evaluación y aprobación a los Comités Locales de Bioética e Investigación.

En caso de ser aceptada el estudio, se ejecutará con estricto apego a los principios éticos para investigación en seres humanos, que incluyen: respeto, beneficencia, no maleficencia y justicia.

Este trabajo de investigación se llevará a cabo de acuerdo con el marco jurídico de la Ley General en Salud que clasifica la investigación como sin riesgo dado que se trata de un estudio descriptivo que se realizará a partir de los expedientes.

También, el estudio se apegará a los principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos establecidos por la Asamblea Médica Mundial en la declaración de Helsinki (1964) y ratificados en Río de Janeiro (2014). Así como a la última enmienda hecha por la última en la Asamblea General en octubre 2013, y a la Declaración de Taipei sobre las consideraciones éticas sobre las bases de datos de salud y los biobancos que complementa oficialmente a la Declaración de Helsinki desde el 2016; de acuerdo con lo reportado por la Asamblea Médica Mundial.

Se hará uso correcto de los datos y se mantendrá absoluta confidencialidad de estos. Esto de acuerdo con la Ley Federal de Protección de Datos Personales, a la NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico (apartados 5.4, 5.5 y 5.7)

Se solicita dispensa del consentimiento informado con base en el punto 10 de las pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la investigación en salud con seres humanos, elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas en colaboración con la Organización Mundial de la Salud.

Consentimiento informado.

Dado que el presente estudio retrospectivo y documental, se solicita al comité de ética en investigación se condone el proceso y documento de consentimiento informado.

Conflicto de intereses.

Los investigadores declaran que no existe conflicto de intereses

Consideraciones de bioseguridad.

De acuerdo con el marco jurídico de la Ley General en Salud y NOM-012-SSA3-2012 que clasifica la investigación como sin riesgo dado que se trata de un estudio descriptivo que se realizará a partir de los expedientes, solo se revisará información contenida en el expediente clínico, por lo que no existe riesgo de bioseguridad para el paciente ni para el investigador.

Resultados

Se hizo revisión de Los expedientes de ingreso del servicio de cuidados intensivos neonatales en un periodo comprendido de enero a diciembre del 2022, se identificaron 90 neonatos que contaban con diagnóstico de sepsis neonatal, se encontró la siguiente información: 45.5% (n=41) de los neonatos fueron del sexo femenino, el 54,4 % pertenecían al sexo masculino (n=49) (tabla 1), en cuanto a la vía de nacimiento se obtuvieron el 100% fueron por cesárea (n=90). Al 100% (n=90) de los casos se les practicaron hemocultivos, de los cuales el 84.4 % (n=76) hubo aislamiento, y solo el 15.5% (n=14) sin desarrollo (grafico 1), sin embargo se encontró que el tiempo de reporte de resultado de hemocultivo era entre 3 hasta 14 días, después de la toma. Se observó que el rango de edad de presentación de síntomas de los 90 recién nacidos evaluados, tuvo como mínimo 3 días de edad y como máximo 40 días, con una media de 18 días; el peso vario desde los 665 hasta 2930 gr, con media de 1637 gr (Tabla 2). De los cuales el 83.3% (n=75) son pretérmino y el 16.6% (n=15) son de termino. (Grafico 2)

Los 4 agentes aislados con más frecuencia en los hemocultivos, en orden de frecuencia son: 18.95% *Klebsiella pneumoniae*, seguido de paciente sin desarrollo con 15.6%, *S. epidermidis* 12.2% y *E.coli* 11.1%. El resto de los agentes se aisló en menos del 10% de los pacientes: 7.8% *Enterobacter cloacae*, 6.7% *Enterobacter faecalis*, 5.6% *S. lentus*; *Candida spp.* Y *S. aureus* con 4.4%; *Pseudomona oryzihabitans*, *S. Grupo B* y *Streptococcus uberis* con 3.3%; *Enterobacter aerogenes*, *S. lentus* y *Stenotrophomona maltophilia* con 1.1%. (Tabla 3)

La distribución por agente causal de menor a mayor frecuencia, es la siguiente: se aislaron solo en una ocasión, *Stenotrophomona maltophilia*, *S. Lentus* y *Enterobacter aerogenes*; seguido de *Streptococcus uberis*, *Pseudomona oryzihabitans* y *S. Grupo B*, donde cada agente se identificó en 3 pacientes; *s. aureus* y *Candida spp.*, se determinó en 4 recién nacidos cada uno; *S. haemolyticus* en 5 ocasiones, 6 para *Enterobacter faecalis*, *Enterobacter cloacae* en 7; nuestra bacteria de interés *E.coli*, solo se aisló en 10 pacientes, consecutivamente *S. epidermidis* en 11 recién nacidos, *Candida albicans* en 14 y predominando se identificó a *Klebsiella pneumoniae*, el cual se aisló en 17 ocasiones. (Grafico 3)

Agentes como *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomona oryzihabitans*, *S.lentus* y *Stenotrophomona maltophilia*, no se aislaron en el sexo femenino. *Candida spp* y *S.epidermidis* se aisló con mayor frecuencia (9 ocasiones) en recién nacidos mujeres. *Klebsiella pneumonie*, se determinó en 11 pacientes masculinos. (Tabla 4)

Gráficos y tablas

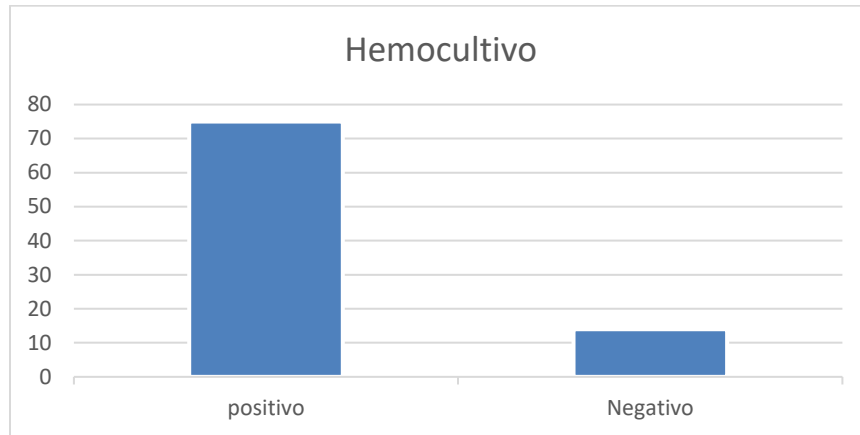
TABLA 1.

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES POR SEXO Y EDAD GESTACIONAL

| SEXO | Pretérmino | Termino | Porcentaje |
|-----------|------------|---------|------------|
| FEMENINO | 35 | 6 | 45.6 |
| MASCULINO | 40 | 9 | 54.4 |
| TOTAL | 75 | 15 | 100 |

Fuente: Departamento de Neonatología del Centro Médico Nacional 20 de noviembre

GRAFICO 1.



Fuente: Departamento de Neonatología del Centro Médico Nacional 20 de noviembre

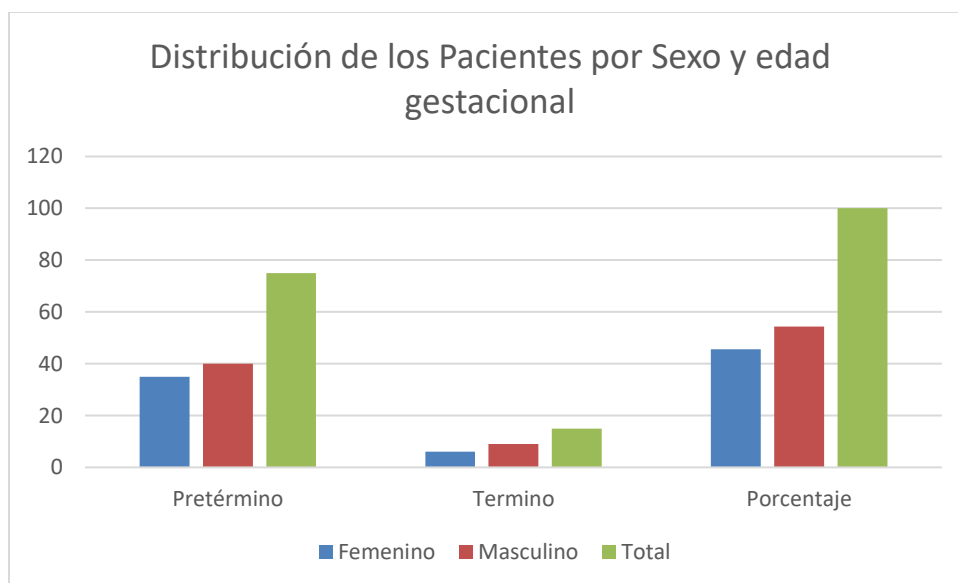
TABLA 2

DISTRIBUCIÓN DE LAS VARIABLES NUMÉRICAS

| TIPO | | Mínimo | Máximo | Media | Desviación estándar |
|--------------------|----|--------|--------|----------|---------------------|
| EDAD (DÍAS) | 90 | 3.0 | 40.0 | 18.456 | 9.7418 |
| PESO (G) | 90 | 690.0 | 2930.0 | 1637.311 | 467.6236 |

Fuente: Departamento de Neonatología del Centro Médico Nacional 20 de noviembre

GRAFICO 2



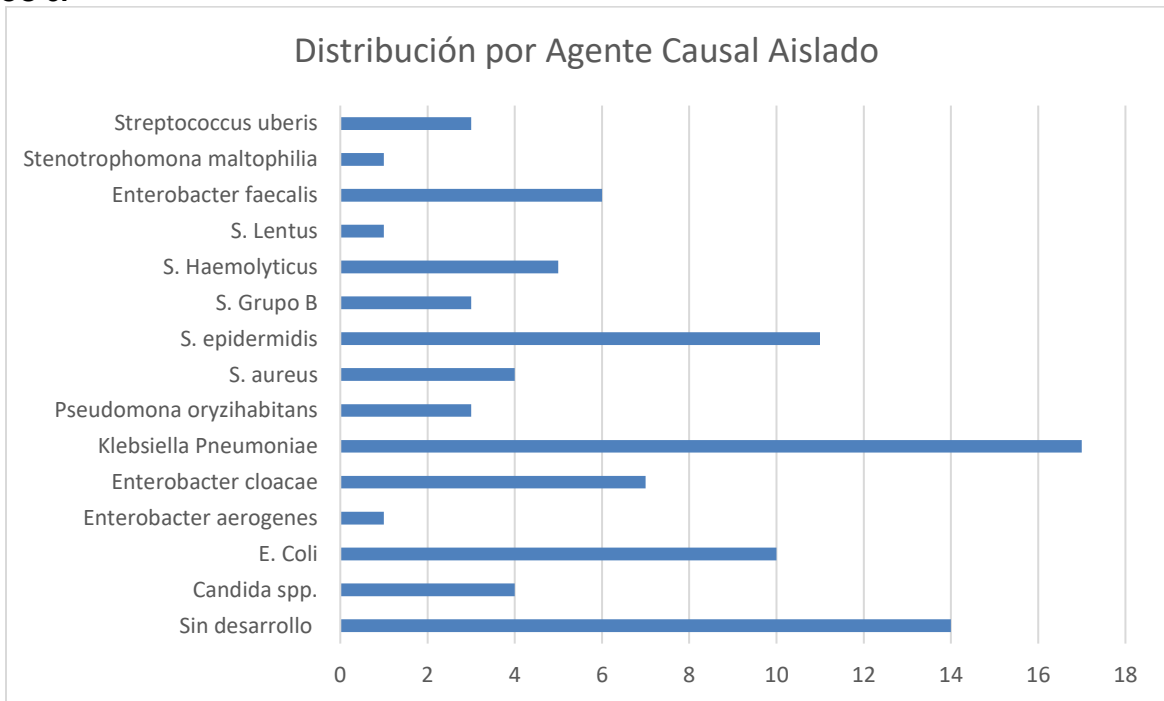
Fuente: Departamento de Neonatología del Centro Médico Nacional 20 de noviembre

TABLA 3.

| DISTRIBUCIÓN POR AGENTE CAUSAL AISLADO | | |
|----------------------------------------|------------|------------|
| TIPO | Frecuencia | Porcentaje |
| SIN DESARROLLO | 14 | 15.6 |
| CANDIDA SPP. | 4 | 4.4 |
| E. COLI | 10 | 11.1 |
| ENTEROBACTER AEROGENES | 1 | 1.1 |
| ENTEROBACTER CLOACAE | 7 | 7.8 |
| KLEBSIELLA PNEUMONIAE | 17 | 18.9 |
| PSEUDOMONA ORYZIHABITANS | 3 | 3.3 |
| S. AUREUS | 4 | 4.4 |
| S. EPIDERMIDIS | 11 | 12.2 |
| S. GRUPO B | 3 | 3.3 |
| S. HAEMOLYTICUS | 5 | 5.6 |
| S. LENTUS | 1 | 1.1 |
| ENTEROBACTER FAECALIS | 6 | 6.7 |
| STENOTROPHOMONA MALTOPHILIA | 1 | 1.1 |
| STREPTOCOCCUS UBERIS | 3 | 3.3 |
| TOTAL | 90 | 100.0 |

Fuente: Departamento de Neonatología del Centro Médico Nacional 20 de noviembre

GRAFICO 3.



Fuente: Departamento de Neonatología del Centro Médico Nacional 20 de noviembre.

Discusión

La realización de este estudio tuvo como propósito, Identificar cuáles son los agentes patógenos aislados en la unidad de cuidados intensivos neonatales del CMN "20 de noviembre" así como evaluación de criterios como sexo, edad y peso de 90 recién nacidos.

Gracias a este estudio se puede concluir lo siguiente: la edad promedio de aparición de la sepsis neonatal fue de 18.4 días, así como el peso fue de 1637.311 gramos, existió ligera predominancia por el sexo masculino con 54% y el resto femenino.

Los 3 agentes causales aislados en hemocultivo, con mayor frecuencia fueron en orden de mayor a menor: *Klebsiella pneumoniae*, *S.epidermidis* y *E.coli*. Los agentes con menor frecuencia fueron con 1.1%, *Enterobacter aerogenes*, *S.lentus* y *Stenotrophomona maltophilia*.

Klebsiella Pneumoniae, fue el principal agente aislado, en 11 pacientes masculinos y 6 femeninos, representando el 18.9% de todos los patógenos posibles.

Charadán A, et al 2017, refiere que existe una variedad de agentes etiológicos que pueden generar sepsis neonatal, pero que los microorganismos predominantes son el estreptococo grupo B (EGB) y gramnegativos, principalmente *Escherichia coli*, sin embargo, en nuestro estudio, estas bacterias se aislaron en 3.3% y 11.1% respectivamente. (11)

Escherichia coli, es una bacteria Gram negativa que se considera la causa principal de sepsis en los recién nacidos, y se presenta aproximadamente en el 24% de todos los episodio y el 81% ocurre en pacientes prematuros, además de una mayor morbimortalidad en comparación con otros agentes; pese a lo cual, en nuestra investigación, dicha bacteria se aisló únicamente en 10 recién nacidos, de los 90 estudiados, sin predominancia por el sexo, 5 masculinos y 5 femeninos. (11)

En nuestro estudio se consideraron los siguientes hongos como agentes causales de sepsis: *Candida spp* con 4.4% (4 totales, 3 del sexo masculino y solamente uno del femenino) y colocándose por orden de aparición en 8vo lugar, respectivamente; dichos resultados se contraponen a lo referido por Simonsen, et al, 2014, quien refiere que la sepsis fúngica es una causa infrecuente de sepsis neonatal, además de mencionar que las infecciones fúngicas en el entorno de la UCIN, involucran comúnmente a *Candida spp*. (12)

Schrag SJ, et al, 2014, determinó que en los recién nacidos a término, el estreptococo del grupo B es el patógeno comúnmente aislado con 40-45% de los casos, seguido de *Escherichia coli* con 10-15%; que si lo comparamos con lo obtenido en este estudio, el *S. grupo B*, se situó en el onceavo lugar en frecuencia, y *E.coli*, ocupa el cuarto lugar en la distribución, invirtiéndose con lo obtenido por Scharag. (22)

Para **Puopolo KM, et al, 2019**, las estadísticas se invierten en la población de prematuros, debido a que *E. coli* es el responsable de 50% de los casos, pese a ello, en esta investigación, la frecuencia de aislamiento de dicha bacteria en los hemocultivos, se colocó en el cuarto lugar, siendo desplazada por *S. epidermidis*, *Candida albicans* y *Klebsiella Pneumoniae*.(23)

De acuerdo con **Berlak N et al, 2018**, los agentes Gram positivos más comúnmente aislados incluyen al *S. aureus* (7% de los casos) y Estreptococo del grupo B (1%), favoreciendo a lo arrojado en los gráficos de este estudio, donde *S. aureus* representa el 4.4% de los casos y *S. Grupo B*, el 3.3%. (24)

En lo que respecta a las bacterias Gram negativas, **Delaney RM, et al, 2019**, concluyo que de los agentes más comúnmente identificados en los hemocultivos son los Gram negativos, que varía del 20 al 42% de los agentes aislados, incluyéndose: *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli*, siendo la especie más común y *P. Aeruginosa* la más letal, respaldando nuestros resultados, donde los Gram negativos predominan sobre los demás agentes, representando el 26.6% del total aislado, y sobre todo *Klebsiella pneumoniae*, que se encuentra como la especie dominante, difiriendo con lo estipulado con Delaney.(25)

Dentro de los límites del estudio se encuentra la cantidad de variables estudiadas, donde se incluye al sexo, edad en días y peso de los recién nacidos; se podrían incluir variables como semanas de gestación al nacimiento, días de estancia en UCIN, si existieron defunciones y determinar la relación que tienen dichas variables con los agentes aislados; así mismo se propone la agrupación de los agentes en Gram negativos y positivos, y ampliar la cantidad patógenos involucrados.

Conclusiones:

Fue posible determinar el agente etiológico más frecuente de sepsis neonatal por hemocultivos, se encontró que la gran mayoría de los pacientes con diagnóstico o sospecha de sepsis neonatal presenta en su mayoría un hemocultivo positivo, que nos permite de acuerdo al germen aislado normar conducta antimicrobiana, ya que conocer la microbiota habitual de la unidad de cuidados intensivos neonatales nos permite el inicio de terapia empírica, y dar la pauta para posterior realizar estudios de perfiles de susceptibilidad que indiquen una mejora en la elección de antibióticos de acuerdo a la resistencia antimicrobiana, ya que en este estudio no se abordó debido a que inicialmente el uso de antibióticos es de manera empírica y son frecuentemente utilizados en una unidad de cuidados intensivos neonatales, ya que la sospecha de procesos infecciosos es difícil de diferenciar de otras patologías debido a sus síntomas inespecíficos, además que el retraso en el inicio de tratamiento puede ser mortal para lo recién nacidos, especialmente en prematuros, que es la población que normalmente tiene esta unidad de cuidados intensivos, y la finalidad de estudio era conocer la microbiota habitual en la unidad, también se observó las siguientes limitaciones durante el estudio es que el reporte del hemocultivo puede tardar hasta 14 días después de la toma, esto es importante ya que dificulta los cambios de esquemas antimicrobianos. Ya que como recordemos que el uso de antimicrobianos empíricos es el manejo inicial.

Referencias bibliográficas.

1. Cortés JS, Fernández Cruz LX, Beltrán Zúñiga E, Narváez CF, Fonseca-Becerra CE. Sepsis neonatal: aspectos fisiopatológicos y biomarcadores. *Rev médicas UIS* [Internet]. 2020;32(3):35–47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18273/revmed.v32n3-2019005>
2. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2018;31(12):1646–59. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2017.1322060>
3. Ulloa-Ricárdez A, Salazar-Espino B. Epidemiología de infección neonatal temprana y tardía en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. *Rev Hosp Jua Mex*. 2019;86(3):110-115.
4. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2005;6(1):2–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6>
5. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet* [Internet]. 2017;390(10104):1770–80. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31002-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31002-4)
6. Ferrer Montoya Rafael, Jiménez Noguera Alfredo, Vázquez Estrada Alina, Cedeño Esturo María C.. Sepsis de inicio precoz en el recién nacido pretérmino. *MEDISAN* [Internet]. 2020 Oct [citado 2023 Abr 02]; 24(5): 962-981. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192020000500962&lng=es. Epub 10-Oct-2020.
7. Pérez Morales Ledys, Cruz Hernández Aymara, Piovét Monzón Lidervis Alberto, Jiménez Pérez Lizt Danet. Factores de riesgo y microorganismos aislados en pacientes con sepsis neonatal. *Medisur* [Internet]. 2021 Feb [citado 2023 Abr 02]; 19(1): 107-114. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2021000100107&lng=es. Epub 02-Feb-2021.
8. Pérez Morales Ledys, Cruz Hernández Aymara, Piovét Monzón Lidervis Alberto, Jiménez Pérez Lizt Danet. Factores de riesgo y microorganismos aislados en pacientes con sepsis neonatal. *Medisur* [Internet]. 2021 Feb [citado 2023 Abr 02]; 19(1): 107-114. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2021000100107&lng=es. Epub 02-Feb-2021.
9. 3. Burga-Montoya G, Luna Muñoz C, Correa López LE. Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana en prematuros de un Hospital Nacional Docente Madre Niño, 2017. *Rev Fac Med Humana* [Internet]. 2019;19(3):35–42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.25176/rfmh.v19i3.2165>
10. 4. Odabasi IO, Bulbul A. Neonatal sepsis. *SiSli Etfal Hastan Tip Bul / Med Bull Sisli Hosp* [Internet]. 2020;54(2):142–58. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14744/SEMB.2020.00236>
11. Verdecia Charadán A, Antuch Medina N, Rousseaux Lamothe S, Reyes Matos I. Riesgos maternos asociados a sepsis neonatal precoz. *Rev Inf Cient* [Internet]. 2017 [citado 2 Abr 2023];96(1). Disponible en: <https://revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/32>
12. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2014;27(1):21–47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00031-13>
13. Diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la sepsis neonatal. Guía de Evidencias y recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC (2019). Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-SS-283-19/ER.pdf>
14. Peshimam N, Nadel S. Sepsis in children: state-of-the-art treatment. *Ther Adv Infect Dis* [Internet]. 2021;8:20499361211055332. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/20499361211055332>
15. Isaacs, D., (2014). Evidence- Based Neonatal Infections. Primera Edición. Editorial Wiley Blackwell. 2014. Cap.4. pp.21-32.
16. Aleem S, Greenberg RG. When to include a lumbar puncture in the evaluation for neonatal sepsis. *Neoreviews* [Internet]. 2019;20(3):e124–34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1542/neo.20-3-e124>
17. Eschborn S, Weitkamp J-H. Procalcitonin versus C-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis. *J Perinatol* [Internet]. 2019;39(7):893–903. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41372-019-0363-4>
18. Singh M, Alsaleem M, Gray CP. Neonatal Sepsis. 2021 Oct 10. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 30285373
19. Polin, R. A., & Committee on Fetus and Newborn. (2012). Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*, 129(5), 1006–1015. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0541>
20. Kuzniewicz MW, Walsh EM, Li S, Fischer A, Escobar GJ. Development and implementation of an early-onset sepsis calculator to guide anti-biotic management in late preterm and term neonates. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2016;42(5):232-239. doi:10.1016/S1553- 7250(16)42030-1.