



Benemérita Universidad Autónoma De Puebla
Facultad de Medicina

Hospital General Zona Norte De Puebla “Bicentenario de la
independencia”

Título de la Tesis:

**IDENTIFICACIÓN DE AGENTES MICROBIOLÓGICOS DE SEPSIS NEONATAL EN
LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL GENERAL ZONA NORTE**

Tesis para obtener el diploma de especialidad en:

Pediatría

Presenta:

Perla Arely Reyes Bernabe residente de tercer año de pediatría

Asesor experto:

Dr. Antonio Carrasco Águila Medico neonatólogo

Asesor Metodológico:

Q.F.B Monserrat Fernández Candelario

Número de registro del protocolo:

010/2019

Heroica Puebla de Zaragoza, Septiembre 2020



Agradecimientos

A mis honorables padres José María Reyes Díaz⁺ y Rafaela Bernabe Castañeda por forjar en mí, un camino de perseverancia y resiliencia.

A mis hermanas que en los momentos más difíciles fueron un apoyo importante para lograr mis metas.

A Mis padrinos por su apoyo incondicional.

Dedicatoria

A cada persona que forma mi gran familia.

ÍNDICE

1	RESÚMEN.....	5
2	INTRODUCCIÓN.....	7
3	MARCO TEÓRICO.....	8
3.1	ANTECEDENTES GENERALES.....	8
3.2	ANTECEDENTES ESPECIFICOS.....	18
4	JUSTIFICACIÓN.....	22
5	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	22
6	OBJETIVOS.....	23
6.1	OBJETIVO GENERAL.....	23
6.2	OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	23
7	HIPÓTESIS.....	23
8	MATERIAL Y MÉTODOS.....	23
8.1	DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN O TIPO DE ESTUDIO.....	23
8.2	UBICACIÓN ESPACIO- TEMPORAL.....	24
8.3	ESTRATEGIA DE TRABAJO.....	24
8.4	OBJETO DE ESTUDIO.....	24
8.5	CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	25
8.6	TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	25
8.7	DEFINICIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES.....	25
8.8	ESCALAS DE MEDICIÓN Y ESTRETEGIAS DE LAS VARIABLES.....	27
8.9	TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS.....	29
8.10	MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	29
9	ANÁLISIS DE DATOS.....	29
9.1	DISEÑO ESTADÍSTICO.....	29
10	RESULTADOS.....	30
11	DISCUSIÓN.....	43
12	CONCLUSIONES.....	45
13	BIOETICA.....	45
14	ANEXOS.....	46
15	BIBLIOGRAFÍA.....	48

1. RESUMEN

IDENTIFICACIÓN DE AGENTES MICROBIOLÓGICOS DE SEPSIS NEONATAL EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL GENERAL ZONA NORTE

Perla Arely Reyes Bernabe¹; Antonio Carrasco Aguila² Monserrat Fernández Candelario³

1 Residente de tercer año de Pediatría del Hospital General Zona Norte de Puebla,

2 Médico Neonatólogo del Hospital General Zona Norte de Puebla

3 Química Farmacéutico Biológica

Introducción: Sepsis Neonatal es una de las principales causas de mortalidad por lo que es de importancia la identificación microbiológica oportuna, con medio de hemocultivo.

Objetivos: Identificar los agentes microbiológicos de sepsis neonatal reportados en la UCIN para analizar su perfil microbiológico en el HGZN.

Material y Métodos: es un estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo, homodémico, unicéntrico. Se incluyó a pacientes que ingresaron UCIN enero 2018-diciembre 2019 con diagnóstico de sepsis neonatal por hemocultivo, RN menores de 28 días, biomarcadores (PCR, leucocitos, procalcitonina), se excluyeron con expedientes incompletos. Se realizó estadística descriptiva.

Resultados: 240 con diagnóstico de sepsis ingresaron a UCIN, se incluyeron 60 pacientes con diagnóstico de sepsis por hemocultivo; 41.7% (n=25) sepsis temprana y 58.3% (n=35) sepsis tardía; reportándose Gram positivos con un 70 % (n=42), Gram negativo 21.7% (n=13) y levaduras 8.3% (n=5). Los principales causantes microbiológicos en frecuencia es *Staphylococcus epidermidis* con el 60 % (n=36), *Staphylococcus hominis*, levaduras y del complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* con el 8.3% (n=5) respectivamente, en tercer lugar *acinetobacter baumannii* con el 5% (n=3). EL 66.67% (n=40) <37 SDG, peso <2500g 75%(n=45), 60.7% (n=37) fueron hombres. Resistencia antimicrobiana 97.78% ampicilina, amikacina 61.54%, gentamicina 84.63%. Meropenem 66.67%, imipenem 61.54%, vancomicina 2.38%, piperacilina-tazobactam 76.92%, Ciprofloxacino 69.23%. Fallecieron el 26.67% (n=16), Alta por mejoría 73.33%. Elevación máxima de biomarcadores *s. epidermidis* para procalcitonina-leucocitosis; PCR *Acinetobacter baumannii*.

Conclusiones: la revisión mostro que el principal agente microbiológico asociado a sepsis neonatal en UCIN es el *Staphylococcus epidermidis*. El análisis del perfil microbiológico propone establecer la terapia antibiótica inmediata de acuerdo con una política de antibióticos actualizada.

2. INTRODUCCION

La presentación de defunciones de menores de un año En 2018, en total fueron 18 015 casos, originadas por afección en el periodo perinatal fueron 12 099 (67.2%), presentación de malformaciones congénitas, alteraciones cromosómicas fueron 5 915 (32.8%).

Condiciones prematuras natales, complicaciones durante el parto (incluyendo asfixia perinatal), sepsis neonatal y los defectos congénitos forman parte de las causas de defunción en el recién nacido menor de 28 días.¹

En la actualidad no se cuenta con una definición consensual de sepsis neonatal se simplifica que es un síndrome clínico en un nacido de 28 días de vida o menos, que se manifiesta por signos sistémicos de infección venosa y aislamiento de un patógeno bacteriano de un torrente sanguíneo.

Se presenta en recién nacidos con factores de riesgo siendo las principales la prematuridad, bajo peso, por lo que se ha visto en la necesidad de inicio de antimicrobianos de manera oportuna y temprana.²

Los servicios de cuidados intensivos neonatales constituyen un área de gran atención dentro de los hospitales sin embargo no se cuenta con un estudio donde se ha identificado y analizado los principales microorganismos en pacientes que ingresan a nuestra unidad de cuidados intensivos neonatales así con el reporte de antibiograma de acuerdo a su sensibilidad y resistencia.

Por esta razón se realizó la presente investigación, con el objetivo de caracterizar microbiológica y epidemiológicamente a los neonatos con diagnóstico de sepsis en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 ANTECEDENTES GENERALES

2016, nuevas definiciones de adultos y los criterios fueron publicados (Sepsis-3) definición de sepsis como disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta del huésped desregulada a la infección.

El término "sepsis severa" fue reemplazado por esta nueva definición de sepsis. Aunque la aplicación de Sepsis-3 a niños se ha intentado, revisiones formales a las definiciones de sepsis pediátrica de 2005 siguen pendientes.⁵

De acuerdo a la última definición de la guía de práctica clínica actualización 2019 se documenta como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: afección grave por la que se inflama todo el cuerpo. La causa puede ser una infección bacteriana grave (sepsis), un trauma o pancreatitis. Se caracteriza por pulso rápido, presión arterial baja, temperatura de cuerpo alta o baja, y recuento de glóbulos blancos alto o bajo. La afección puede conducir a una insuficiencia orgánica múltiple y a conmoción. También llamado Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Sepsis: trastorno orgánico potencialmente mortal provocado por una respuesta desregulada del huésped a la infección.

Sepsis neonatal: síndrome clínico en un nacido de 28 días de vida o menos, que se manifiesta por signos sistémicos y aislamiento de un patógeno bacteriano del torrente sanguíneo. Se carece de una definición de consenso para la sepsis neonatal.²

En la actualización del 2020 se continua con las definiciones de las guías del 2012 nomenclatura en la que la sepsis severa se definió como (1) mayor o igual a 2 criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) basados en la edad, (2) confirmados o sospecha de infección invasiva y (3) disfunción cardiovascular, síndrome

de dificultad respiratoria aguda (SDRA), o mayor o igual a 2 disfunciones del sistema orgánico no cardiovascular.⁵

Sepsis de inicio temprano versus sepsis de inicio tardío:

Sepsis de inicio temprano: aparición de síntomas de infección (aprobada o sospecha) dentro de las primeras 72 horas de vida, aunque algunos expertos consideran en la definición a las infecciones que ocurren antes de los 7 días de vida.

Sepsis de inicio tardío es entonces definida como sepsis que ocurre a partir de 7-90 días de vida.

Sepsis causada por estreptococos del grupo b con inicio >90 días de vida se ha llamado sepsis de inicio muy tardío; con estancias hospitalarias prolongadas de bebés extremadamente prematuros: algunas definiciones de sepsis de inicio tardío simplemente incluyen 7 días hasta el alta de la unidad de cuidados intensivos neonatales.

Se ha demostrado frente a la sepsis probable con pruebas de diagnóstico bacterianas, fúngicas o virales positivas de sitios corporales clínicamente relevantes.

Muchas definiciones de sepsis probable se encuentran en la literatura: signos de sepsis con mejoría después de los antibióticos, con marcadores inespecíficos en serie elevados de inflamación como ensayos séricos de PCR o procalcitonina, o por algún sistema de evaluación de riesgos clínico. Al analizar los estudios clínicos de sepsis neonatal, se debe prestar atención cuidadosa a cómo se interpretan estas definiciones.³

Las principales causas de sepsis bacteriana en los recién nacidos de EE. UU. han cambiado con el tiempo, por razones inciertas.

Antes de 1950: *s. Aureus* y *Streptococcus pyogenes* fueron los más comunes.

A finales de 1950-1960, los bacilos entéricos gramnegativos, especialmente la *escherichia coli*, se convirtieron en los más comunes.

Finales de la década de 1960 hasta la actualidad: los estreptococos beta-hemolíticos del grupo B (*estreptococos del grupo b, s. agalactiae*) surgieron como los más comunes.

Con el advenimiento de la profilaxis antibiótica periparto de *estreptococo del grupo b* en los EE. UU., la incidencia de *estreptococos del grupo b* en sepsis neonatal temprana ha disminuido, pero sigue siendo un importante patógeno en sepsis neonatal tardía. En sepsis neonatal tardía el *estreptococo del grupo b, E. Coli*, los *estafilococos coagulasa negativos (s. epidermis)* y los *enterococos del grupo D* son prominentes.

En sepsis neonatal temprana y tardía pueden ser causados por *listeria monocytogenes* en ciertas áreas, particularmente en Europa occidental, aunque su incidencia parece haber disminuido en la mayoría de los Estados Unidos, probablemente por un mejor control de la infección agrícola y posiblemente también por los efectos de la profilaxis antibiótica periparto contra el *estreptococo del grupo b*.³

Factores de riesgo y vías de transmisión.

Sepsis neonatal temprana: cuidados prenatales escasos, presencia de proceso infeccioso por *estreptococo del grupo B* en un hijo previo, además de colonización por *estreptococos del grupo B* en la madre, proceso infeccioso, bacteriuria, ruptura de membranas antes del trabajo de parto, parto prematuro (antes de las 37 semanas de gestación), bajo peso al nacer, sospecha o confirmación de ruptura de membrana durante más de 18 horas en un parto prematuro, fiebre intraparto superior a 38°C, sospecha o confirmación de corioamnionitis, tratamiento antibiótico parenteral dado a la mujer por infección bacteriana invasiva confirmada o sospechada en cualquier momento durante el trabajo de parto, o en los periodos de 24 horas antes y después del nacimiento no se refiere a la profilaxis antibiótica intraparto, infección sospechada o confirmada en otro neonato en el caso de un embarazo múltiple, obesidad materna.

Sepsis tardía: cateterismo prolongado, ventilación mecánica (presión positiva continua en la vía aérea o cánula endotraqueal), falta de alimentación enteral, patología del tracto gastrointestinal (incluida la enterocolitis necrosante), neutropenia, concentraciones séricas basales disminuidas en suero de inmunoglobulina G, hiperalimentación, duración prolongada de nutrición parenteral, estancia hospitalaria prolongada, bajo peso, retraso en el tiempo para recuperar el peso al nacer, conducto arterioso permeable, colonización materna por estreptococos del grupo B (predominantemente el serotipo III).⁴

Factores de riesgo materno: infección del tracto urinario materno; corioamnionitis: colonización o infección previa con GBS, *Neisseria gonorrhoeae*, virus del herpes simple, ruptura de membrana > 18 horas: parto prematuro: complicaciones en el parto; lugar de nacimiento (comunidad, hospital).

Factores de riesgo neonatal: inmadurez del mecanismo inmunológico (p. ej., función de neutrófilos, niveles de complemento e inmunoglobulina; malformaciones congénitas (p. ej., corazón, tubo neural, enfermedad gastrointestinal: enfermedad metabólica) (galactosemia); dispositivos médicos permanentes (p. ej., tubos endotraqueales, catéteres arteriales o venosos umbilicales, catéteres venosos centrales, sistemas de drenaje ventricular).³

Rutas de transmisión de la infección:

Sepsis temprana generalmente ocurre por bacterias ascendentes que ingresan al útero después de la ruptura de la membrana, por la exposición a microbios durante el paso a través del canal del parto, por corioamnionitis o, con menos frecuencia, por infección transplacentaria.

Sepsis tardía ocurre con mayor frecuencia a partir de fuentes ambientales como catéteres permanentes, tubos endotraqueales, contaminación de las manos del hospital y miembros de la familia, fórmula contaminada y equipo.

Causas:

Bacterias Gram positivos: *Streptococo grupo B*, *S. aureus*, *L. monocytogenes*, *Enterococcus faecalis*, *S. epidermidis*, raramente, *S. pneumoniae*.

Bacterias Gram negativos: *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, raramente, *N. Gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae no tipificable*

Hongos: *Candida albicans*

Virus: enterovirus, herpes simple tipo 1 y 2.2,^{2,3}

Diagnóstico

Los signos con mayor valor predictivo: dificultad de alimentación, convulsiones, temperatura axilar $>37.5^{\circ}\text{C}$ o $<35.5^{\circ}\text{C}$, cambio en el nivel de actividad, taquipnea/frecuencia respiratoria >60 rpm, disociación del tórax grave, quejido, cianosis.⁴

Los hemocultivos son el estándar de oro para la determinación de la presencia de sepsis bacteriana o fúngica (cándida). La sensibilidad del hemocultivo depende en gran medida del volumen de hemocultivo, lo que puede ser limitante en neonatos de muy bajo peso al nacer: la especificidad depende en gran medida de la fidelidad de la técnica aséptica con la que se obtienen los cultivos.

Métodos: la maquinaria moderna y automatizada de hemocultivo monitoreado continuamente (sistemas bactec, BacTAlert) ahora es estándar en los hospitales más grandes y permite una recuperación mejor y más rápida del organismo debido a los avances en los medios de cultivo y la detección de crecimiento.

Los patógenos más relevantes tendrán un crecimiento reconocido en 36-48 horas, a menudo en 24 horas: la identificación de la susceptibilidad a los antimicrobianos puede tomar solo otras 24-36 horas.

Volumen: la recuperación del patógeno del hemocultivo se correlaciona directamente con el volumen de cultivo de sangre, con estudios en adultos que muestran una mayor recuperación de 40 ml de sangre extraída por conjunto de cultivo frente a 10-20 ml / conjunto. En neonatos infantes, y especialmente prematuros, tales volúmenes son insostenibles.

En recién nacidos a término: se deben cultivar 1-2 ml de sangre por botella, para un total de 2-4 ml por juego de dos botellas (aeróbico y anaeróbico)

En prematuros más pequeños se deben obtener 0.5-1 ml por botella (sangre total 1-2 ml por juego de dos botellas.

En extremadamente prematuros que tienen volúmenes sanguíneos totales muy bajos, el volumen mínimo útil de hemocultivo de 0,5 ml se puede colocar completamente en una botella aeróbica solamente.

Idealmente, se obtienen dos conjuntos de hemocultivos de diferentes sitios anatómicos; cada conjunto consta de una botella de medios aeróbicos y una botella de medios anaeróbicos. Esta técnica aumenta la sensibilidad al aumentar el volumen y permite hacer una estimación de la contaminación.

Contaminación: en general, la verdadera bacteriemia ocurre con patógenos reconocidos y está presente en todo el cuerpo, por lo que ambos conjuntos de hemocultivos serán positivos. Si un conjunto es positivo pero el otro no, el crecimiento en el conjunto puede representar el crecimiento de una inoculación baja con un contaminante de la flora de la piel. Obviamente, si solo se obtiene una cultura establecida a la vez, no se puede hacer esta distinción. Es poco probable que los patógenos seleccionados sean contaminantes, incluso si el crecimiento se obtiene en un solo conjunto.³

No sustituir Hemocultivo por PCR como prueba diagnóstica, ya que la evidencia disponible no permite su precisión diagnóstica.⁴

Punción lumbar: examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) es el estándar de oro para el diagnóstico de meningitis. Se sugiere realizarla antes de iniciar antibióticos.^{3, 4}

Sepsis temprana: meningitis comúnmente asociada con bacteriemia y sepsis

Sepsis tardía: meningitis es menos común en los bebés con sepsis de inicio temprana, pero ocurre, hasta en un 30% de los casos en bebés con muy bajo peso al nacer, se observaron cultivos positivos de LCR en ausencia de bacteriemia detectable.⁴

Urocultivo: a diferencia de la meningitis, es muy raro que los recién nacidos menores de 72 horas tengan infección ascendente del tracto urinario; por lo tanto, no se requieren cultivos de orina antes de las 72 horas de edad. La orina debe obtenerse en recién nacidos con posible sepsis que tienen 72 horas de edad o más por cateterización o aspiración suprapúbica. No tomar urocultivo de rutina como parte del estudio del RN con sospecha de sepsis neonatal.^{3,4}

Auxiliares diagnósticos de laboratorio: hay muchos biomarcadores, incluidos los componentes del recuento sanguíneo completo, PCR, procalcitonina, varias citocinas, reactivos de fase aguda y marcadores de membrana de neutrófilos, ninguno tiene una sensibilidad y especificidad lo suficientemente altas como para predecir con precisión la sepsis neonatal. Un mejor uso de muchos de estos marcadores, especialmente la PCR, en la exclusión de la sepsis (que permite la interrupción de los antibióticos después de que ha comenzado la terapia empírica) cuando las mediciones en serie son normales durante un período de 24 a 48 horas debido al alto valor predictivo negativo en esta situación. Determinar la PCR para descartar sepsis neonatal, no para su diagnóstico, previo al inicio de la administración de antibióticos y 18, 24 horas posterior al inicio de la presentación.^{3,4}

Conteo sanguíneo completo, componentes; después del nacimiento, se liberan PMN y formas inmaduras de la médula ósea, produciendo una leucocitosis relativa y desplazamiento a la izquierda, sin embargo, es lo suficientemente variable como recuento total de neutrófilos, o el recuento total de bandas no es lo suficientemente sensible o específico como asistencia diagnóstica de rutina, excepto en los siguientes casos:

- En suero sanguíneo: <5000 células/microlitros es algo más predictivo de sepsis.

- Una relación de neutrófilos inmaduros a totales (banda más recuento de mielocitos de metamielocitos) / (todas las formas inmaduras + banda + recuento absoluto de neutrófilos) > 0.2 es mucho más predictivo de sepsis, con 75% de sensibilidad y 75% de especificidad.

PCR: un PCR <10 mg/dl tiene un valor predictivo modesto para la sepsis: sin embargo, los niveles seriales de PCR <10 mg/dl a las 8 y 24 horas de edad pueden excluir la sepsis, con un valor predictivo negativo alto (> 99%).

Los niveles de procalcitonina normalmente aumentan hasta 10 ng/ml en 36 horas de vida; En varios estudios, se descubrió que la procalcitonina > 2 ng/ml, después de 48 horas de vida, es más predictiva de sepsis (o > 10ng/ml en cualquier momento después del nacimiento)³

Valores de referencia de la concentración de procalcitonina en las primeras horas de vida (adaptado de Chiesa y colaboradores).⁶ (Tabla 1)

Tabla 1 Procalcitonina

Horas de vida procalcitonina	Concentración de procalcitonina (ng/mL)
0-6	2.0
6-12	8.0
12-18	15.0
18-30	21.0
30-36	15.0
36-42	8.0
42-48	2.0

Fuente: Adaptado de Chiesa y colaboradores⁶

Se han implementado el uso de la calculadora electrónica para el estudio más reciente es de una cohorte 204485 neonatos de un centro, comparo el uso de una calculadora electrónica

con el objetivo de guiar el uso de antimicrobianos en las primeras 24 horas de vida en dos poblaciones, una previo al desarrollo de la calculadora y otra posterior al uso. Resulto tener efectividad de la herramienta para reducir el inicio de antibióticos (5% contra 2.6%), conservando la seguridad (readmisión a los siete días del egreso), inicio tardío de antibióticos, uso inotrópico, ventilación mecánica, meningitis o muerte) en la evolución de los neonatos. Sin embargo, faltan estudios para validar a nivel nacional esta herramienta con seguridad para reducir el uso de antibióticos en nuestro medio y la utilidad como modelo predictivo o diagnóstico.⁷

Se evaluaron prospectivamente mil ochocientos setenta y siete recién nacidos ≥ 35 semanas de edad gestacional; Se usó un grupo de control retrospectivo análogo (n = 2076) para el análisis de impacto. Encontramos que el tratamiento empírico con antibióticos intravenosos para la sospecha de EOS se redujo de 4.8 a 2.7% después de la implementación de la calculadora de sepsis (reducción del riesgo relativo 44% (intervalo de confianza del 95% 21.4-59.5%)). No se encontraron pruebas de cambios en el tiempo hasta el inicio del tratamiento, la duración del tratamiento o las tasas de sepsis comprobadas. La adherencia a la recomendación de la calculadora de sepsis fue del 91%.⁸

Tratamiento

La duración de la terapia es generalmente de 10 días para la sepsis bacteriana no complicada, de 14 a 28 días con meningitis concurrente (duración de la terapia dependiente del patógeno).

Antibacterianos

Sepsis de inicio temprano: la combinación de ampicilina y aminoglucósidos (por ejemplo, gentamicina) sigue siendo la piedra angular de la terapia empírica de la sepsis de inicio temprano contra *estreptococo del grupo B*, *coliformes*, *enterococos* y *listeria*. Para la meningitis definitiva o altamente sospechosa, se prefiere la combinación de ampicilina y cefalosporina de tercera generación (por ejemplo, cefotaxima o, a veces, el agente de

cuarta generación cefepima o un carbapenem). La terapia definitiva se puede adaptar después de la identificación del patógeno.

Sepsis de inicio tardía: Se prefiere la combinación de vancomicina y un aminoglucósido (gentamicina) para ampliar la actividad contra *S. aureus* y *estafilococos coagulasa negativos*, manteniendo la potencia contra *estreptococo del grupo B* y bacilos gramnegativos. Si se sospecha meningitis, se prefiere la vancomicina más una cefalosporina de tercera generación (o carbapenem). La adaptación de la terapia definitiva puede ser donde después de la identificación del patógeno.

Indicar dicloxacilina mas gentamicina en sospecha de infección por *Staphylococcus* sensibles a meticilina (MS), en lugar de penicilina mas gentamicina, indicar vancomicina para recién nacidos con infecciones por *staphylococcus aureus* meticilino resistente (MR) como manejo de primera línea. ^{3, 4}

Antifúngicos

Duración a menudo 21 días para sepsis por *cándida*.

El anfotericina B desoxicolato se prefiere para la terapia empírica de neonatos de alto riesgo con enfermedades graves y posible sepsis micótica.

El fluconazol es una alternativa menos tóxica para los neonatos menos enfermos, pero no será potente contra varias levaduras candidatas no *albicans*. Fluconazol tiene buena penetración del sistema nervioso central (SNC) y del tracto urinario, sin embargo, y puede usarse para levaduras susceptibles.

Las equinocandinas (por ejemplo, caspofungina) tienen una buena actividad antifúngica contra las levaduras pero no penetran bien el SNC o el tracto urinario.

Antivirales

La infección por HSV requiere terapia con Aciclovir sistémico en dosis altas, durante un mínimo de 14-21 días, dependiendo de la extensión de la enfermedad.

La sepsis enteroviral del recién nacido se trata con terapia de apoyo, pero actualmente no hay agentes antienterovirales disponibles. Los datos anecdóticos han sugerido que la infusión de inmunoglobulina intravenosa podría ser efectiva.³

Complicaciones

Sepsis temprana: inmediatas puede ocurrir Choque séptico, estancia hospitalaria prolongada, sangrado

Sepsis tardía: Meningitis, disfunción orgánica: renal

A largo plazo alteraciones en el crecimiento, parálisis cerebral, displasia broncopulmonar, alteraciones cognitivas, dificultades en el aprendizaje.⁴

3.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.

Sepsis de inicio temprano sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad mundiales, especialmente en los países de ingresos bajos y medianos.³

La incidencia de Sepsis neonatal temprana se estima en 1 a 2 casos por 1.000 nacidos vivos; sin embargo, en países en vías de desarrollo varía de 2,2 a 9,8 eventos por 1.000 nacidos vivos.¹⁴

La estimación a nivel de población para sepsis fue 2202 (95% IC 1099–4360) por 100000 partos, con mortalidad entre 11% y 19%. Extrapolación de estos a escala mundial, estimamos una incidencia de 3 millones de casos de sepsis en neonatos y de 1.2 millones de casos en Niños.¹⁵

A nivel nacional se desconoce la incidencia por no contar con estudios epidemiológicos además de concretar diagnóstico de sepsis neonatal.²

Las tasas de incidencia son difíciles de determinar en sepsis de inicio tardío porque pueden depender de definiciones variables, brotes nosocomiales y la distribución de peso en particular.³

A nivel mundial se estima el deceso de 2,5 millones de niños en su primer mes de vida; en promedio 7000 recién nacidos cada 24 horas, 1 millón en las primeras 24 horas de vida y 1 millón durante la primera semana.

Las 5 principales causas de mortalidad en menores de un año se enuncia en el siguiente listado: en primer lugar ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal 12 099, 2do Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas 5 920, 3er Accidentes 902, 4to Influenza y neumonía 807, y en quinto lugar pero no menos importante Septicemia 329. En 2018, el total de defunciones de menores de un año fue de 18 015 casos.¹

En Puebla se documentaron de estas muertes 1651, mujeres 735, hombres 913 no especificado 3.¹

La realización del hemocultivo es para determinar diagnóstico de sepsis definitivo.³

En Una de las revisiones sistémicas de Cochrane para la definición de la exactitud diagnóstica de los estudios moléculas actuales PCR en sepsis neonatal en 35 estudios encontrando una sensibilidad estimada de 0.90 (IC 95% 0.82 a 0.95) con una especificidad de 0.93 (IC 95% 0.89% a 0.96) aún existen variables en las técnicas y que no se cuenta con una buena precisión para sustituir el hemocultivo.⁹

En un periodo de 3 años en la unidad de cuidados intensivos neonatales de Mansoura-Egipto se realizó con el objetivo de identificar las causas bacterianas de sepsis neonatal temprana y su patrón de susceptibilidad para diferentes clases de antibióticos en recién nacidos ingresados, estudio descriptivo de corte transversal, incluyendo RN menores de 72 horas con un total de 108, con lo siguientes resultados hemocultivo positivo en el 34,6% de recién nacidos con una prevalencia de 4.02 / 1,000 nacimientos vivos. Se Reporte aislamiento para estafilococos coagulasa negativos seguidos de *Klebsiella pneumoniae* y *Serratia marcescens* Las bacterias Grampositiva mostraron alta resistencia a la ampicilina 93.9% mientras que todos los aislamientos fueron susceptibles a la vancomicina.

Las bacterias gramnegativos aisladas fueron altamente resistentes a la ampicilina [96,9%], la amoxicilina y el ácido clavulánico [90,6%], la cefotaxima [84,4%] y ceftazidima [84,4%]. La mejor sensibilidad entre todos los aislamientos se observó con Imipenem. La

resistencia a múltiples fármacos fue observada entre el 45.5% de los aislados Gram-positivos y el 68.8% de los Gram-negativos.¹⁰

En un estudio transversal retrospectivo de todos los casos de sepsis con hemocultivo positivo entre neonatos ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital de Patán, Nepal, entre el 15 de abril de 2014 y 15 de abril de 2017, analizaron perfiles y susceptibilidades antimicrobianas. Los aislamientos fueron gramnegativos, predominantemente la especie *Klebsiella* (n = 23, 33.3%). *Klebsiella* mostró alta resistencia a antibióticos de uso común tales como; Cefotaxima (90.5%), Gentamicina (75%), Ciprofloxacina (76.2%), Ofloxacina (72.2%) y Cloranfenicol (65%). Sin embargo, mostraron buena susceptibilidad a los carbapenémicos (100%), colistina (88.8%) y tigeciclina (81.8%). Entre los cultivos con especies Gram positivas, predominaron los estafilococos negativos a la coagulasa (CONS) (n = 14, 20,3%). CONS mostró alta resistencia a la oxacilina (80%), Cefotaxima (66.7%) y Meropenem (80%) pero buena susceptibilidad (100%) a Vancomicina y Linezolid.¹¹

En un estudio transversal en un período de seis meses incluyó a 188 pacientes ingresados en la sala de neonatología del Departamento de Pediatría, Community Based Medical College Bangladesh, Mymensingh, Bangladesh. Con toma de muestras de sangre para cultivo asépticamente antes de comenzar la terapia con antibióticos. Los microorganismos se aislaron e identificaron mediante procesos microbiológicos estándar y se realizaron patrones de sensibilidad antimicrobiana contra Amikacina, gentamicina, ceftriaxona, ciprofloxacina y ceftazidima. Los factores que con llevaban un riesgo significativo para el desarrollo de sepsis neonatal fueron bajo peso al nacer, neonatos prematuros, meconio y ruptura prolongada de la membrana (> 18 horas). Predominaron los organismos gramnegativos (68.8%), siendo *Escherichia coli* (33.3%) el más común. Las bacterias Gram negativas que se aislaron fueron sensibles a la amikacina, gentamicina y ceftriaxona. Los organismos también son relativamente más sensibles a la ciprofloxacina y altamente sensibles a la ceftazidima. Las bacterias Gram positivas mostraron sensibilidad solo contra los antibióticos Ceftriaxona y Ciprofloxacina. La mortalidad global fue del 9%.¹²

Estudio de cohorte retrospectivo se realizó en la Universidad Técnica de Karadeniz, Farabi. Hospital y Departamento de Neonatología en Turquía. Este estudio se realizó entre enero 2003 y septiembre de 2016 en neonatos con diagnóstico sepsis neonatal se revisaron los registros de hemocultivo del Laboratorio de Microbiología para población de estudio los recién nacidos con sepsis comprobado se inscribieron en el estudio con reporte de Microorganismos responsables de Sepsis neonatal y patrones de susceptibilidad antimicrobiana se registraron. Se obtuvieron los siguientes resultados: la incidencia de microorganismos grampositivos, gramnegativos y fúngicos fue 61,6% (n = 570), 27,1% (n = 251) y 11,3% (n = 104), respectivamente. Los aislados más comunes los patógenos y hongos gramnegativos, gramnegativos fueron *CoNS*, *Klebsiella pneumoniae* y *C. guilliermondii*. Hubo una tasa de resistencia creciente entre los patógenos nosocomiales comunes especialmente microorganismos positivos para MRSA y ESBL. Se detectó baja susceptibilidad a antibióticos de uso común para el tratamiento empírico en la sepsis neonatal.¹³

Estudio retrospectivo de cohorte se seleccionaron 341 de 976 casos con cultivo positivo, incluidos 161 casos de EONS (47,21% de 341) y 180 casos de LONS (52,79% de 341). *Staphylococcus epidermidis* (22,87%), *Escherichia coli* (9,68%), *Alcaligenes xylosoxidans* (9,38%) y *Klebsiella pneumoniae* (9,09%) siguen siendo los principales organismos responsables de la sepsis neonatal. La mayoría de los aislamientos de bacterias grampositivos fueron sensibles a vancomicina, linezolid, minociclina y tigeciclina, de los cuales más del 90% fueron resistentes a penicilina. La mayoría de los aislados de bacterias gramnegativos fueron sensibles a la amikacina y al imipenem y resistentes a la ampicilina. El hongo fue sensible a los agentes antifúngicos.¹⁶

La incidencia global de infección fue 50/1000NNU-admisiones. La mayoría de los episodios fueron sepsis de aparición tardía 413, 90%. Coagulasa negativo. Los *estafilococos* (80%) fueron los organismos grampositivos más comunes que causaron sepsis tardía y *Klebsiella spp*(39%) el gramnegativo más común. Cercano a la mitad (45%) de las *Klebsiella spp* fueron resistentes a al menos una aminoglucósido.¹⁵

Describió la epidemiología de sepsis neonatal entre Pacientes recién nacidos en un hospital público en el oeste de México. Métodos: se realizó un estudio de cohorte prospectivo en Recién nacidos del Nuevo Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I Menchaca". Sepsis neonatal fue diagnosticado con hemocultivos o cultivos de líquido cefalorraquídeo dentro de las primeras 72 h de vida. Analizamos los factores de riesgo (RF) por análisis multivariante con regresión logística Resultados: Identificamos una incidencia de sepsis neonatal temprana de 4.7 eventos por 1,000 nacimientos vivos. 72% de las bacterias aisladas eran bacilos gramnegativos. ¹⁴

4. JUSTIFICACIÓN

En la unidad de cuidados intensivos neonatal de HGZN, la sepsis neonatal es la principal causa de ingreso, a nivel nacional no se cuenta con suficientes estudios a pesar que es una de las principales causas de mortalidad, por lo que este trabajo busca identificar el perfil microbiológico, los biomarcadores y estimar una tasa de incidencia y mortalidad para proporcionar información que sea útil para el manejo empírico de los tratamientos de sepsis neonatal.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La gran problemática que observamos a nivel estatal y regional es la falta de información de agentes microbiológicos en sepsis neonatal.

En el HGZN durante el periodo de estudio hubo 10133 nacimientos de los cuales 270 ingresaron a UCIN, 240 con diagnóstico de sepsis neonatal y solo se documentaron 60 resultados de hemocultivo positivo. Con lo que se identifica la escasa de información documentada para la identificación de agentes microbiológicos además de no contar con una tasa de incidencia y mortalidad.

¿Cuáles son los agentes microbiológicos de sepsis neonatal en la unidad de cuidados intensivos del HGZN en el periodo 2018 – 2019?

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo General:

Identificar los agentes microbiológicos de sepsis neonatal reportados en la unidad de cuidados intensivos neonatales para analizar su perfil microbiológico en HGZN

6.2 Objetivos específicos:

1. Clasificar los agentes microbiológicos reportados en la unidad de cuidados intensivos para diferenciar sepsis temprana y tardía del HGZN
2. Determinar la prevalencia sociodemográfica (sexo, edad gestacional, peso) en los pacientes con sepsis neonatal de la UCIN del HGZN
3. Analizar los biomarcadores en sepsis neonatal para la determinación de cifra máxima, mínima y media por agente microbiológico en UCIN en el HGZN
4. Calcular incidencia de sepsis neonatal en la terapia intensiva neonatal para conocer la estimación en el hospital general zona norte de Puebla
5. Determinar la mortalidad por causa de sepsis neonatal en la terapia intensiva neonatal en el HGZN
6. Reconocer la sensibilidad y resistencia antimicrobiana de los agentes microbiológicos para establecer un eficaz tratamiento empírico en la UCIN del HGZN

7. HIPÓTESIS

HIPÓTESIS NULA

No existe diferencia con lo reportado en la identificación de agentes microbiológicos de sepsis neonatal en la UCIN del HGZN

HIPÓTESIS ALTERNA

Existe diferencia con lo reportado en la identificación de agentes microbiológicos de sepsis neonatal en la UCIN del HGZN.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

8.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN o TIPO DE ESTUDIO:

- ✓ No experimental
- ✓ Objetivo: Descriptivo
- ✓ Maniobra: Impacto
- ✓ Asignación de maniobra: Escrutinio
- ✓ Temporalidad: Transversal
- ✓ Direccionalidad: Ambispectivo
- ✓ Obtención de la información: Ambilectivo
- ✓ Ubicación del estudio: Unicéntrico
- ✓ Tipo de población: Homodémico.

8.2 UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL:

El estudio se llevó a cabo en el Hospital General Zona Norte en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en el periodo comprendido de 01 de enero 2018 al 31 de diciembre del 2019.

8.3 ESTRATEGIA DE TRABAJO:

Se realizó una búsqueda en la bitácora de los ingresos y egresos a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales para identificar a los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal, se analizó el reporte de hemocultivo y biomarcadores reportado en el laboratorio de la misma unidad, comprendido desde el 01 de enero del 2018 al 31 de diciembre de 2019.

Se solicitaron al archivo la bitácora de resultados de Hemocultivo del Hospital General Zona Norte de Puebla y se aplicó el instrumento de recolección de datos que contiene las variables de estudio, con dicha información se creó una base de datos en el software SPSS versión 23 para el posterior análisis estadístico descriptivo.

8.4 OBJETO DE ESTUDIO

POBLACIÓN FUENTE: Todos los neonatos que nacieron en el hospital general zona Norte de Puebla durante el periodo de estudio.

POBLACIÓN ELEGIBLE: Recién nacidos menores de 28 días que ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en el periodo de estudio.

POBLACIÓN PARTICIPANTE: Recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal temprana y tardía determinada con hemocultivo durante 01 de enero de 2018 al 31 de diciembre del 2019.

8.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- ✓ RN <28 días de vida
- ✓ Hospitalización durante el periodo de estudio en la UCIN
- ✓ Diagnóstico de sepsis neonatal temprana y tardía
- ✓ Pacientes que cuenten con reporte de hemocultivo, antibiograma
- ✓ Pacientes que cuenten con al menos uno de los siguientes biomarcadores (PCR, Procalcitonina, Leucocitos)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- ✓ Pacientes que no se encuentre expediente

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- ✓ Alta voluntaria
- ✓ Traslado a otra unidad

8.6 TAMAÑO DE LA MUESTRA.

El tamaño de la muestra fue a conveniencia.

8.7 DEFINICIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE:

1. Sepsis Neonatal: trastorno orgánico potencialmente mortal provocado por una respuesta desregulada del huésped a la infección.

VARIABLE INDEPENDIENTES:

1. **Peso:** Se refiere a la masa del cuerpo en gramos.
2. **Edad Gestacional:** Tiempo transcurrido desde su concepción al nacimiento
3. **Sexo:** Sexo particular de una persona, grupo taxonómico de especies que posee uno o varios caracteres diferenciales
4. **Hemocultivo:** Cultivo de sangre, es una prueba de laboratorio que se realiza para detectar la presencia de microorganismos, fundamentalmente bacterias y hongos, en una muestra de sangre.
5. **Microorganismo:** Grupo heterogéneo de organismos (bacterias, hongos, virus, algas unicelulares) con una organización biológica muy elemental.
6. **Tinción de Gram:** Es un examen utilizado para identificar bacterias pertenecientes en cada grupo correspondiente Gram positivas, Gram negativa.
7. **Resistencia bacteriana:** Es la capacidad que tienen las bacterias para soportar el efecto de los antibióticos.
8. **Biomarcador:** Molécula medible en una muestra biológica de forma objetiva, sistemática y precisa, cuyos niveles se constituyen en indicadores de que un proceso es normal o patológico y sirven para monitorizar la respuesta al tratamiento.

8.8 ESCALA DE MEDICIÓN Y ESTRATEGIAS DE LAS VARIABLES

VARIABLE DE ESTUDIO	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO VARIABLE	NIVEL DE MEDICION	UNIDAD DE EXPRESION
SEPSIS NEONATAL	Trastorno orgánico potencialmente mortal provocado por una respuesta desregulada del huésped a la infección.	Al contar con hemocultivo positivo	<i>Cualitativa Nominal</i>	<i>Dicotómica</i>	1- Presente 2- Ausente
PESO	Se refiere a la masa del cuerpo en gramos.	Peso expresado en gramos donde se agruparán en 2 grupos: 1.<2500 2.>2500	<i>cuantitativa</i>	<i>Politómica</i>	Se agruparán en: 1.<2500 2.>2500
EDAD GESTACIONAL	Tiempo transcurrido desde su concepción al nacimiento	Semanas de gestación	<i>Cualitativa</i>	<i>Politómica</i>	1. <37sdg 2. >37sdg
SEXO	Sexo particular de una persona, grupo taxonómico de especies que posee uno o varios caracteres diferenciales	Mujer Hombre	<i>Cualitativa</i>	<i>Dicotómica</i>	1. Mujer 2. Hombre
HEMOCULTIVO	Cultivo de sangre, es una prueba de laboratorio que se realiza para detectar la presencia de microorganismos, fundamentalmente bacterias y hongos, en una muestra de sangre	Se clasifica según su toma de muestra en Centrales y periféricos	<i>Cualitativa</i>	<i>Dicotómica</i>	1. Central 2. Periférico

MICROORGANISMO	Grupo heterogéneo de organismos (bacterias, hongos, virus, algas unicelulares) con una organización biológica muy elemental.	Tipo de microorganismo	Cualitativa	Politómicas	<ol style="list-style-type: none"> 1) STAEPI 2) ESCCOL 3) STAHOM 4) KLEBPNEP 5) ACINBCX 6) ACINB 7) ENTBCLO 8) LEVADURAS 9) STAAUE 10) Otros
TINCIÓN DE GRAM	Es un examen utilizado para identificar bacterias	Pertencientes en cada grupo correspondiente Gram positivas Gram negativas	Cualitativa	Politómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Gram positiva 2. Gram negativa 3. No aplica
RESISTENCIA BACTERIANA	Es la capacidad que tienen las bacterias para soportar el efecto de los antibióticos	Se documentará por medio de marcadores de resistencia en la que se clasificará en 7 apartados	Cualitativa	Politómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. BLACT, MRS, STAMLS 2. BLACT, MRS 3. BLACT, MRS, STAIML 4. ESBL 5. ALERT1, ESBL 6. BLACT, mecA, MRS, STAMLS 7. BLACT 8. No Aplica 9. No se documento
Biomarcador (BM)	Molécula medible en una muestra biológica de forma objetiva, sistemática y precisa, cuyos niveles se constituyen en indicadores de que un proceso es normal o patológico y sirven para monitorizar la respuesta al tratamiento	Se documentara las cifras de PCR, Procalcitonina Leucocitos	Cuantitativa	Politómica	Cifras con dos decimales de PCR, procalcitonina y leucocitos

8.9 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS:

Se aplicará el instrumento de recolección de datos a los expedientes clínicos, bitácora de laboratorio e ingresos y egresos de año 2018-2019; la información obtenida se capturará en una base de datos creada en SPSS versión 23.

8.10 METODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Previa autorización del protocolo por el comité de investigación del Hospital General Zona Norte, se solicitó la base de datos de los pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en el periodo comprendido del 01 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2019, para identificar a los pacientes recién nacidos con diagnóstico durante su estancia de sepsis neonatal documentado por hemocultivo revisando bitácora de resultados de hemocultivo, biomarcadores en el laboratorio.

La información recolectada, se vació en una hoja de Excel, se codificó y posteriormente se utilizó el programa SPSS versión 23 para el procesamiento de los datos. La estadística y presentación de los resultados, se procesó en cuadros y gráficos. Estadística descriptiva.

Variables Cualitativa: Análisis de contenido

Cuantitativo: Observación sistemática y controlada, método de escalas y estadística

9. ANALISIS DE DATOS

9.1 DISEÑO ESTADÍSTICO.

La información se vació en una hoja de recolección de base de datos del programada estadístico SPSS versión 23. Las variables cuantitativas fueron analizadas con las medidas de tendencia central y dispersión como son la moda, media, mediana. Las variables cualitativas fueron analizadas mediante porcentajes. Posteriormente se elaboraron tablas gráficas para expresar la información obtenida y se analizaron los datos de las mismas.

10.RESULTADOS

Durante el periodo de estudio (01 enero 2018- 31 diciembre 2019), De acuerdo al registro de Nacimiento en el hospital general zona norte de Puebla se presentaron 10133 nacimientos de los cuales 270 ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales se documentó 240 con diagnóstico de sepsis neonatal, de acuerdo a los criterios se estudiaron 60 pacientes ya que contaron con resultado de hemocultivo positivo lo que hizo el diagnóstico definitivo de sepsis neonatal.

Se estimó una tasa de incidencia 2.3/100

Se determinaron los 60 pacientes con diagnóstico de sepsis por hemocultivo positivo, de los cuales 41.7% (n=25) cursaron sepsis temprana y el restante 58.3% (n=35) sepsis tardía. (Tabla 2)

En cuanto a la distribución por sexo, se encontró que el 60.7% (n=37) corresponden al sexo masculino, y el 37.7 % (n=23) al sexo femenino. (Tabla 2)

Se documentó la realización de los tipos de hemocultivo el cual con mayor frecuencia se reporta el periférico vs Central con un 86.7% (n=52) vs a 13.3% (n=8) respectivamente. (Tabla 2)

Se reportó la presentación de 66.67% (n=40) menores de 37 semanas de gestación, y más de 37 semanas de gestación 33.33% (n=20). (Tabla 2)

La presentación de peso menor de 2500 g fue 75%(n=45), más de 2500gr el 25% (n=15). (Tabla 2)

Se documentó defunción el 26.67% (n=16), Alta por mejoría 73.33% (n=44). (Tabla 2)
Tasa de mortalidad: 1.6×1000 de todos los RN en nuestra institución; $16/270 \times 100 = 5.9 \times 100$ de los pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales.

El principal agente causal asociado a defunción en esta población es *Staphylococcus epidermidis*. (Figura 1)

Tabla 2: Características generales de los recién nacidos inscritos

	Sepsis Temprana	Sepsis Tardía	Total	Porcentaje	Prueba Exacta De Fischer P-Evaluación
Genero					
Femenino	7	16	23	38.33	0.189
Masculino	18	19	37	61.67	
Edad					
Gestacional	19	21	40	66.67	0.269
<37 SDG	6	14	20	33.33	
>37SDG					
PESO					
<2500 g	20	25	45	75	0.552
>2500 g	5	10	15	25	
Alta					
Mejoría	19	25	44	73.33	0.773
Defunción	6	10	16	26.67	
Hemocultivo					
Periférico	22	30	52	86.67	1.00
Central	3	5	8	13.33	

Fuente: base de datos

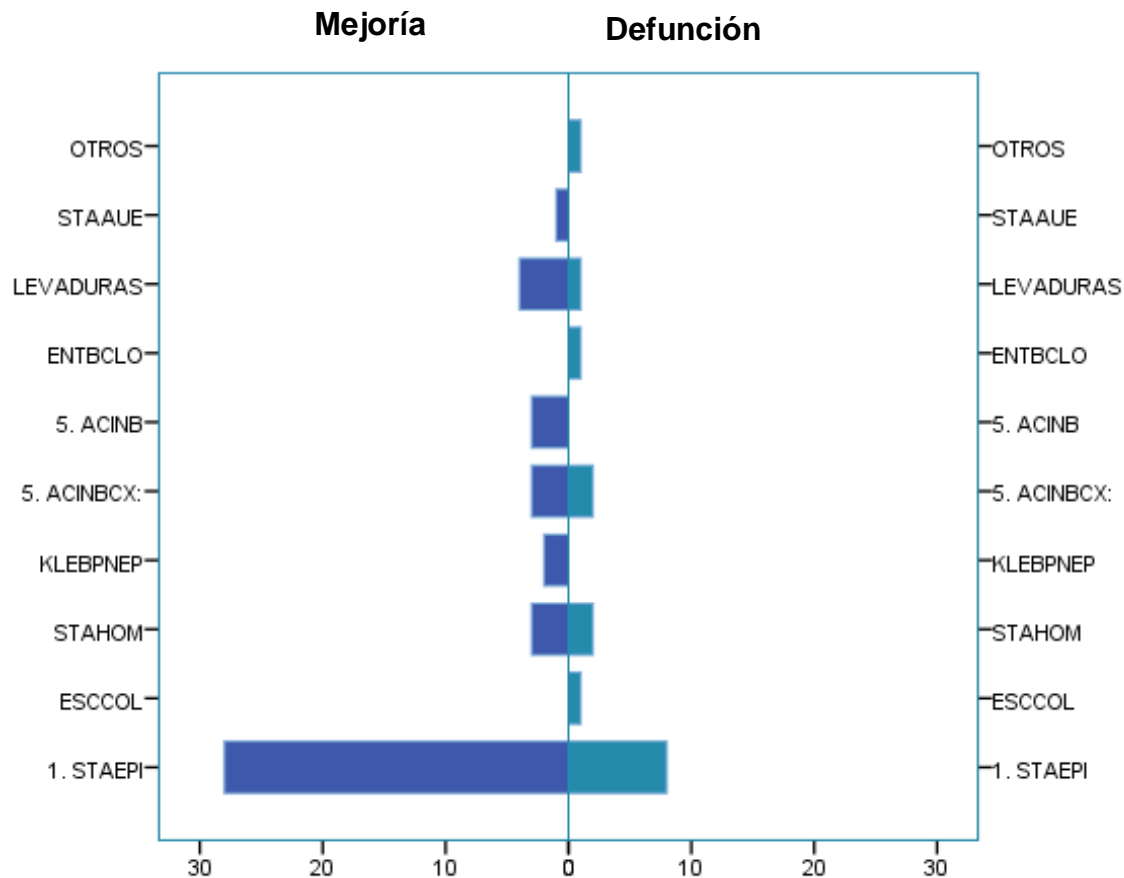


Figura 1. Alta de paciente de la unidad hospitalaria

1. STAEPI: *Staphylococcus epidermidis*, 2. ESCCOL: *Escherichia coli*, 3. STAHOM: *Staphylococcus hominis*, 4. KLEBPNEP: *Klebsiella pneumoniae*, 5. ACINBCX: *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*, ACINB: *Acinetobacter baumannii*, ENTBCLO: *Enterobacter cloacae*, LEVADURAS, STAAUE: *Staphylococcus aureus*; Otros: *Alcaligenes faecalis*

Distribución de los microorganismos

Los principales causantes microbiológicos con mayor frecuencia es *Staphylococcus epidermidis* con el 60 % (n=36), seguido de *Staphylococcus hominis* al igual que la presencia de levaduras y del complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* con el 8.3% (n=5) respectivamente, en tercer lugar *acinetobacter baumannii* con el 5% (n=3). (Fig. 2)

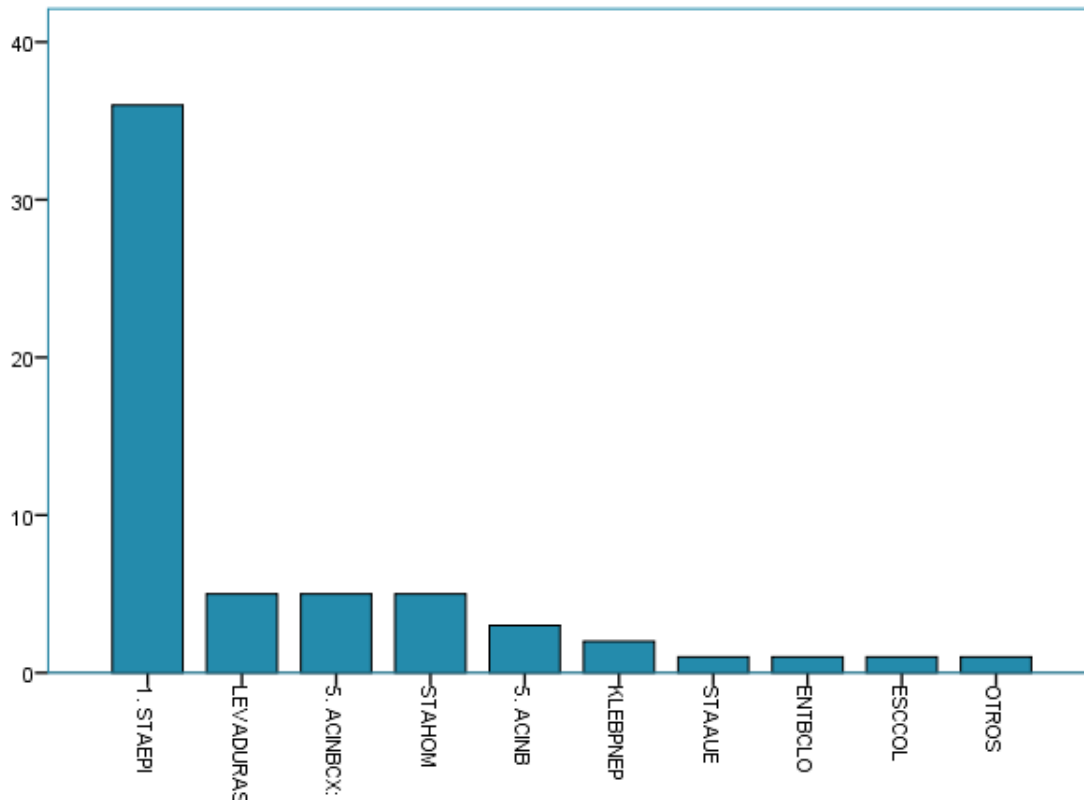


Figura 2. Frecuencia de Microorganismos

1. STAEP: *Staphylococcus epidermidis*, 2. ESCCOL: *Escherichia coli*, 3. STAHOM: *Staphylococcus hominis*, 4. KLEBPNEP: *Klebsiella pneumoniae*, 5. ACINBCX: *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*, ACINB: *Acinetobacter baumannii*, ENTBCLO: *Enterobacter cloacae*, LEVADURAS, STAAUE: *Staphylococcus aureus*; Otros: *Alcaligenes faecalis*

De los microorganismos aislados se presentaron con mayor frecuencia el grupo de Gram positivos con un 70 %, Gram negativo en un 21.7% y no aplico este término en la presencia de levaduras con un 8.3%. (Tabla 3,4)

De los cuales los Gram positivos están representados por los siguientes tres microorganismos de mayor frecuencia a menor: *Staphylococcus epidermidis* 85.72% (n=36), *Staphylococcus hominis* 11.9% (n=5), *Staphylococcus aureus* 2.38% (n=1). (Tabla 3)

Tabla 3 Lista de Agentes microbiológicos Gram Positivos, según su frecuencia

Microorganismo	Gram	Recuento
1. STAEPI <i>Staphylococcus epidermidis</i>	Gram positiva	36
2. STAHOM <i>Staphylococcus homini</i>	Gram positiva	5
3. STAAUE <i>Staphylococcus aureus</i>	Gram positiva	1

Fuente: base de datos

Gram negativos en frecuencia: *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* 38.46% (n=5), 2. *Acinetobacter baumannii* 23.08% (n=3), *Klebsiella pneumoniae* con un 15.38% (n=2). (Tabla 4)

Tabla 4 Agentes Gram negativo según su frecuencia

Microorganismo	Gram	Recuento
1. ACINBCX <i>Acinetobacter baumannii-calcoaceticus</i>	Gram Negativa	5
2. ACINBCX <i>Acinetobacter baumannii</i>	Gram Negativa	3
3. KLEBPNEP <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Gram Negativa	2
4. ESCCOL <i>Escherichia coli</i>	Gram Negativa	1
5. ENTBCLO Enterobacter cloacae	Gram Negativa	1
6. Otros <i>Alcaligenes faecalis</i>	Gram Negativa	1

Fuente: Base de datos

Los microorganismos más frecuentes de acuerdo a la clasificación por temporalidad se documentan en frecuencia el agente *Staphylococcus epidermidis* 76% (n=19), seguido

con el 12 %(n=3) de *Staphylococcus homini*, 4 %(n=1) *Escherichia coli* para sepsis temprana al igual *Acinetobacter baumannii* en sus dos subtipos. (Tabla 5) Sepsis tardía: se documentaron los siguientes microorganismos *Staphylococcus epidermidis* 48.57% (n=17), seguido con 4.29 %(n=5) la presencia de levaduras, 11.43%(n=4) *Acinetobacter baumannii*. (Tabla 5)

Tabla 5 Microorganismos conforme a sepsis temprana vs tardía

Microorganismo	Sepsis temprana	Sepsis Tardía	Total	Porcentaje	Gram
1.STAEPI	19	17	36	60	Positivo
2.ESCCOL	1	0	1	1.67	Negativo
3.STAHOM	3	2	5	8.33	Positivo
4.KLEBPNEP	0	2	2	3.33	Negativo
5.ACINBCX	1	4	5	8.33	Negativo
6.ACINB	1	2	3	5	Negativo
7.ENTBCLO	0	1	1	1.67	Negativo
8.LEVADURAS	0	5	5	8.33	-
9.STAAUE	0	1	1	1.67	Positivo
10. Otros	0	1	1	1.67	Negativo
Total	25	35	60	100	

Base de datos: 1. STAEPI: *Staphylococcus epidermidis*, 2. ESCCOL: *Escherichia coli*, 3. STAHOM: *Staphylococcus hominis*, 4. KLEBPNEP: *Klebsiella pneumoniae*, 5. ACINBCX: *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*, ACINB: *Acinetobacter baumannii*, ENTBCLO: *Enterobacter cloacae*, LEVADURAS, STAAUE: *Staphylococcus aureus*; Otros: *Alcaligenes faecalis*

Marcadores de resistencia con mayor frecuencia es el conjunto de BLACT, MRS, STAMLS Con 82.2% (n=37), seguido de BLACT, MRS Con un 4.44% (n=2), Con un 2.22% (n=1) se encuentra el conjunto BLACT, MRSM STAIML; ESBL; BLACT; ESBL; ALERT1, ESBL porcentaje correspondiente a cada uno. (Tabla 6)

Tabla 6: Marcadores de resistencia

Microorganismo	Marcador de resistencia	Recuento
STAEPi	BLACT,MRS, STAMLS	33
	BLACT, MRS	2
	BLACT, MRS, STAIML	1
ESCCOL	ESBL	1
STAHOM	BLACT, MRS, STAMLS	3
	BLACT, MRS	1
	BLACT	1
KLEBPNEP	ESBL	1
	ALERT1, ESBL	1
ACINBCX:	NA	5
ACINB	NA	3
ENTBCLO	NA	1
STAAUE	BLACT,MRS, STAMLS	1
OTROS	NA	1

Fuente: base de datos

*BLACT: S. Productor de betalactamasa, *MRS: s. resistente a metilina, * STAMLS: fenotipo MLsb de Staphylococcus, *ESBL Betalactamasa de amplio espectro, *BLACT: S. Productor de betalactamasa, *MecA,: S. con resistencia mediada por mecA, *STAMLS: fenotipo MLSb inducible a staphylococcus, *ALERT1: productor potencial de carbapenemasa

Resistencia a fármacos en un 100% en todos los fármacos para Acinetobacter baumannii y acinetobacter baumannii-calcoaceticus, sin embargo con 0% de resistencia a Tigeciclina. (Tabla 7)

Tabla 7 Resistencia a antibióticos entre los principales aislamientos Gram negativos

Antibiótico	ACINBCX (N=5)		ACINB (N=3)		KLEBPNE P (N=2=		ESCCOL(N= 1)		ENTBCLO (N=1)		A. faecalis (N=1)	
	R/(R +S)	R%	R/(R+ S)	R%	R/(R +S)	R%	R/(R+ S)	R%	R/(R+ S)	R%	R/(R+S)	R%
Betalactámico												
Ampicilina- sulbactam	5/5	100	3/3	100	1/2	50	1/1	100	1/1	100	-	-
Cefepima	5/5	100	3/3	100	1/2	50	1/1	100	1/1	100	0/1	0
Ceftazidima	5/5	100	3/3	100	-	-	-	-	-	-	1/1	100
Ceftriaxona	5/5	100	3/3	100	1/2	50	1/1	100	1/1	100	-	-
Imipenem	5/5	100	3/3	100	0/2	0	0/1	0	0/1	0	0/1	0
Meropenem	5/5	100	3/3	100	0/2	0	0/1	0	0/1	0	-	-
Piperacilina- tazobactam	5/5	100	3/3	100	1/2	50	0/1	0	0/1	0	1/1	100
Cefoxitina	-	-	-	-	0/2	0	0/1	0	1/1	100	-	-
Ampicilina	-	-	-	-	1/2	50	1/1	100	1/1	100	-	-
Cefazolina	-	-	-	-	1/2	50	1/1	100	1/1	100	-	-
Ertapenem	-	-	-	-	1/2	50	-	-	0/1	0	-	-
No betalactámico												
Tigeciclina	0/5	0	0/3	0	0/2	0	0/1	0	0/1	0	-	-
Amikacina	5/5	100	3/3	100	0/2	0	0/1	0	0/1	0	0/1	0
Ciprofloxacino	5/5	100	3/3	100	½	50	0/1	0	0/1	0	0/1	0
Gentamicina	5/5	100	3/3	100	0/2	0	1/1	100	1/1	100	1/1	100
Levofloxacino	5/5	100	3/3	100	0/2	0	0/1	0	0/1	0	0/1	0
Trimetopim- Sulfametoxasol	5/5	100	3/3	100	1/3	50	-	-	1/1	100	0/1	0

Base de datos

Existe el 100% de resistencia para ampicilina para los agentes reportados Gram positivos, pero una resistencia únicamente de 2.78% para vancomicina. (Tabla 8)

Tabla 8 Resistencia a antibióticos entre los principales aislamientos Gram Positivos

Antibiótico	STAEPI (N=36)		STAHOM (N=5)		STAAUE (N=1)	
	R R+S)	R%	R/(R+S)	R%	R/(R+S)	R%
Betalactámico						
Ampicilina	36/36	100	5/5	100	-	-
Cefazolina	-	-	-	-	-	-
Ertapenem	-	-	-	-	-	-
Penicilina	36/36	100	5/5	100	1/1	100
No betalactámico						
Tigeciclina	-	-	-	-	0/1	0
Amikacina	-	-	-	-	-	-
Ciprofloxacino	-	-	-	-	-	-
Gentamicina	-	-	-	-	-	-
Levofloxacino	-	-	-	-	-	-
Trimetopim- sulfametoxazol	4/36	11.11	3/5	60	0/1	0
Daptomicina	0/36	0	0/5	0	0/1	0
Linezolid	3/36	8.33	0/5	0	0/1	0
Minociclina	1/36	2.78	0/5	0	0/1	0
Rifampicina	1/36	2.78	0/5	0	0/1	0
Vancomicina	1/36	2.78	0/5	0	0/1	0
Clindamicina	1/36	2.78	3/5	60	1/0	100
Eritrocimina	1/36	2.78	4/5	80	1/0	100
Oxacilina	1/36	2.78	1/5	20	1/0	100

Base de datos

A nivel general se observa que se presenta un 97.78% de resistencia a Ampicilina, en cuanto amikacina 38.46%, gentamicina 84.63%. (Tabla 9)

Meropenem 66.67%, imipenem 61.54%, vancomicina 2.38%, piperacilina-tazobactam 76.92%, Ciprofloxacino 69.23%. (Tabla 9)

Tabla 9 Estado general de la resistencia a los antibióticos entre los aislados grampositivos y gramnegativos

Antibiótico	Gram positivo (N=42)		Gram negativos (N=13)		Total (N=55)	
	R/(R+S)	R%	R/(R+S)	R%	R/(R+S)	R%
Betalactámico	-	-				
Ampicilina-sulbactam	-	-	11/1	91.67	11/1	91.67
Cefepima	-	-	11/2	84.62	11/2	84.62
Ceftazidima	-	-	9/0	100	9/0	100
Ceftriaxona	-	-	11/1	91.67	11/1	91.67
Imipenem	-	-	8/5	61.54	8/5	61.54
Meropenem	-	-	8/4	66.67	8/4	66.67
Piperacilina-Tazobactam	-	-	10/3	76.92	10/3	76.92
Cefoxitina	-	-	1/3	25	1/3	25
Ampicilina	41/41	100	3/1	75	44/1	97.78
Cefazolina	-	-	3/1	75	3/1	75
Ertapenem	-	-	1/1	50	1/1	50
Penicilina	42/42	100	-	-	42/0	100
No betalactámico						
Tigeciclina	0/1	0	0/12	0	0/13	0
Amikacina	-	-	8/5	38.46	8/5	38.46
Ciprofloxacino	-	-	9/4	69.23	9/4	69.23
Gentamicina	-	-	11/2	84.62	11/2	84.62
Levofloxacino	-	-	8/5	61.54	8/5	61.54
Trimetopim-sulfametoxazol	7/42	16.67	10/2	83.33	17/37	31.48
Daptomicina	0/42	0	-	-	0/42	0
Linezolida	3/42	7.14	-	-	3/39	7.14
Minociclina	1/42	2.38	-	-	1/41	2.38
Rifampicina	1/42	2.38	-	-	1/41	2.38
Vancomicina	1/42	2.38	-	-	1/41	2.38
Clindamicina	5/42	11.90	-	-	5/37	11.90
Eritrocimina	6/42	14.29	-	-	6/36	14.29
Oxacilina	3/42	7.14	-	-	3/42	7.14

Base de datos

Biomarcadores

Se observa como punto máximo de procalcitonina a nivel general 106ng/ml, media en 4.02ng/ml, mínimo 0.04ng/ml. El agente causal que elevo la cifra máxima de este Biomarcador es *Staphylococcus epidermidis*. (Figura 3)

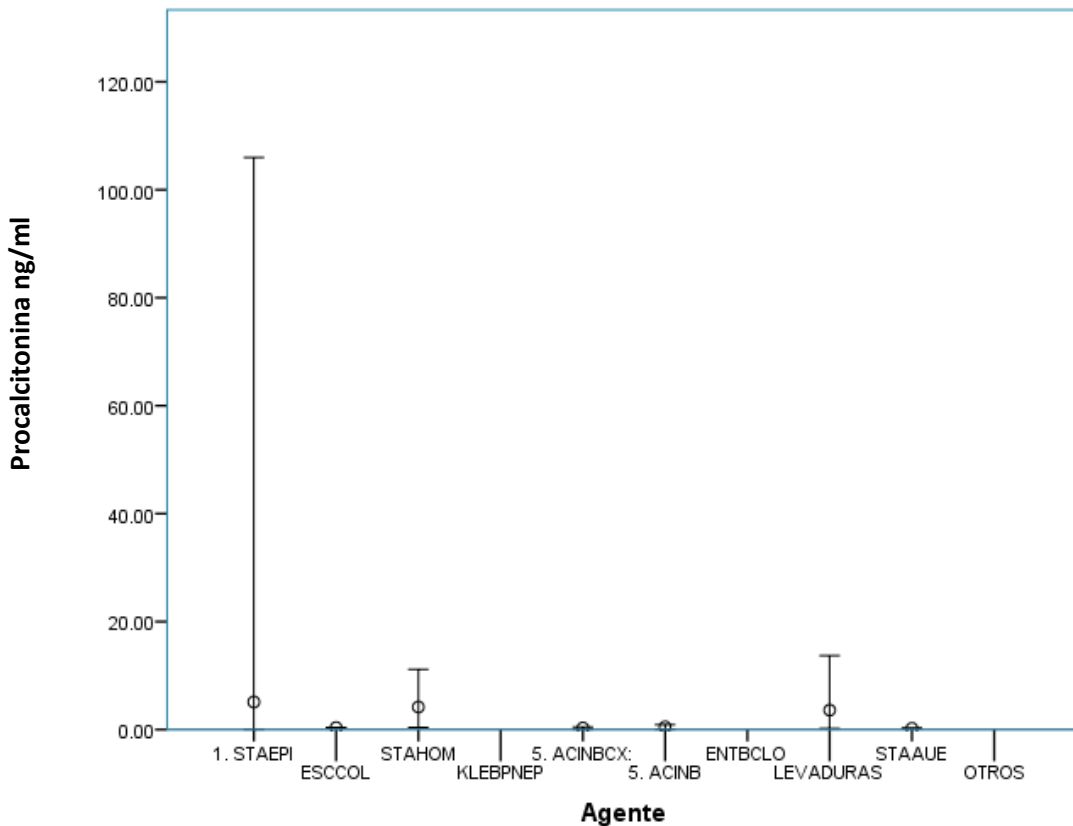


Figura 3. Procalcitonina, nivel máximo, mínimo y media de los microorganismos aislados.

1. STAEPI: *Staphylococcus epidermidis*, 2. ESCCOL: *Escherichia coli*, 3. STAHOM: *Staphylococcus hominis*, 4. KLEBPNEP: *Klebsiella pneumoniae*, 5. ACINBCX: *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*, ACINB: *Acinetobacter baumannii*, ENTBCLO: *Enterobacter cloacae*, LEVADURAS, STAAUE: *Staphylococcus aureus*; Otros: *Alcaligenes faecalis*

PCR: conforme a este biomarcador tiene la característica de tener como valor mínimo 0.5mg/dl, máximo 7.50mg/dl, con una media de 1.13mg/dl. El microorganismo que presento elevación máxima fue el agente Acinetobacter baumannii. (Figura 4)

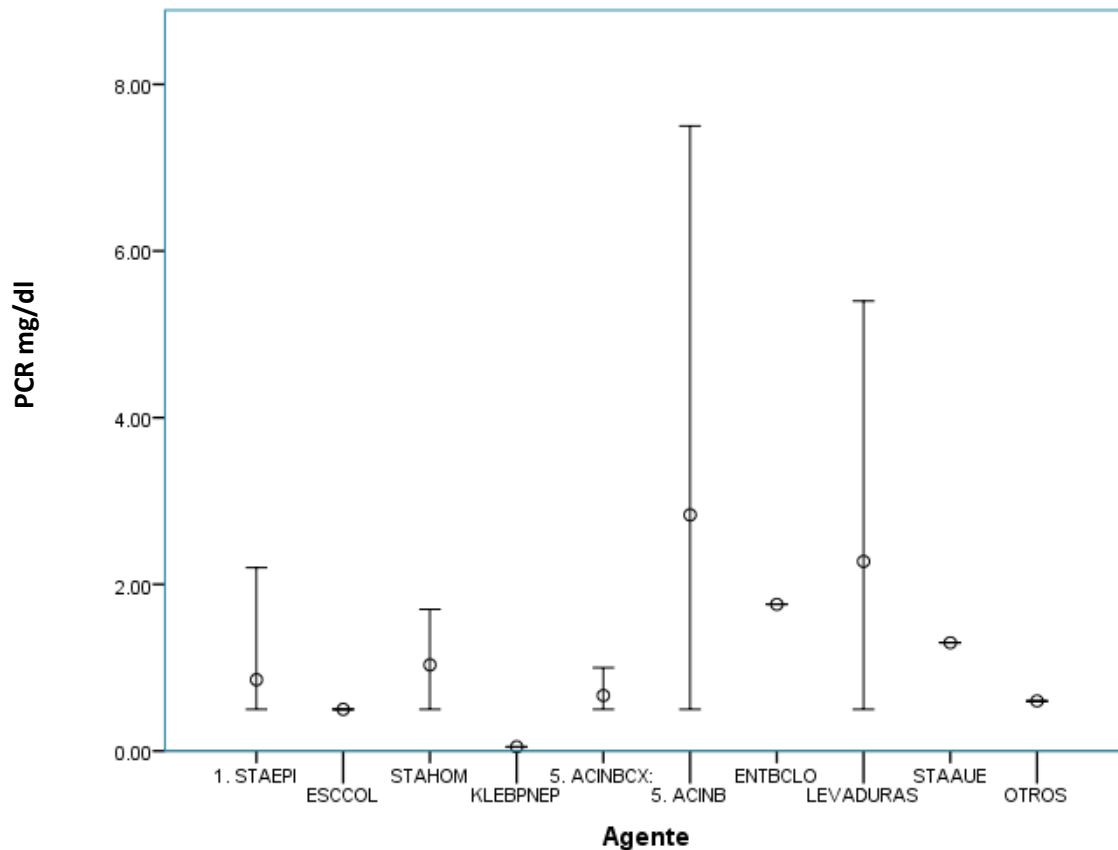


Figura 4. PCR, nivel máximo, mínimo y media de los microorganismos aislados.

1. STAEPI: Staphylococcus epidermidis, 2. ESCCOL: Escherichia coli, 3. STAHOM: Staphylococcus hominis, 4. KLEBPNEP: Klebsiella pneumoniae, 5. ACINBCX: Acinetobacter baumannii-calcoaceticus, ACINB: Acinetobacter baumannii, ENTBCLO: Enterobacter cloacae, LEVADURAS, STAAUE: Staphylococcus aureus; Otros: Alcaligenes faecalis

Leucocitos; el agente causal que elevo la cifra máxima de este biomarcador es el *Staphylococcus epidermidis*.

Se obtiene de manera general como mínima 6.00 células/microlitros, máxima 30.02 células/microlitros y media 12.41 células/microlitros

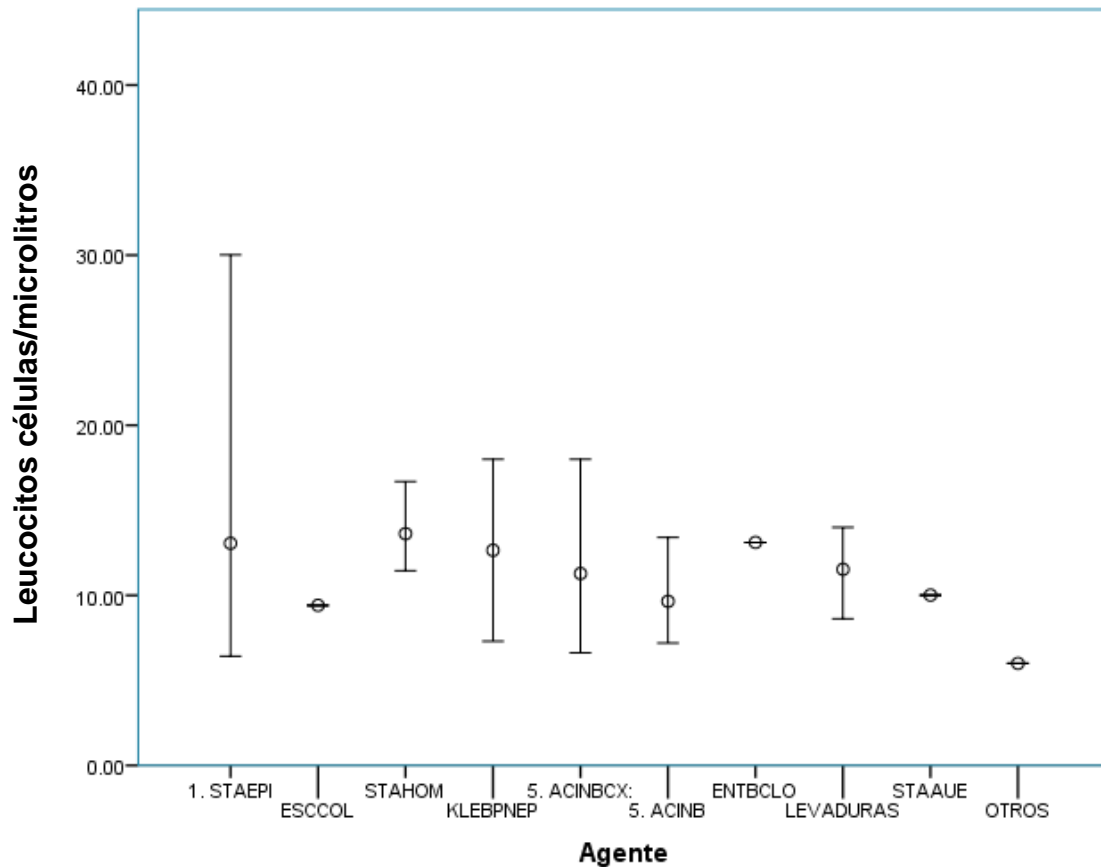


Figura 5. Leucocitos, nivel máximo, mínimo y media de los microorganismos aislados.

1. STAEPI: *Staphylococcus epidermidis*, 2. ESCCOL: *Escherichia coli*, 3. STAHOM: *Staphylococcus hominis*, 4. KLEBPNEP: *Klebsiella pneumoniae*, 5. ACINBCX: *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*, ACINB: *Acinetobacter baumannii*, ENTBCLO: *Enterobacter cloacae*, LEVADURAS, STAAUE: *Staphylococcus aureus*; Otros: *Alcaligenes faecalis*

11. DISCUSIÓN

En el presente trabajo se identificó a *S. epidermidis* con la mayor prevalencia alcanzando un 60% esto concuerda con la bibliografía reportada en el 2019 en Shanghái China (*s. epidermidis* con 22,87%), lo que descartaría contaminación de la muestra y se consideraría a *s. epidermidis* un patógeno.

También se identificaron microorganismos grampositivos 70%(n=42) con mayor prevalencia seguido de gramnegativo 21.7%(n=13) y fúngicos 8.3%(n=5) como en el estudio en Turquía 2019 reportando la presentación grampositivos, gramnegativos y fúngicos fue 61,6% (n = 570), 27,1% (n = 251) y 11,3% (n = 104). Sin embargo la bibliografía no reporta en específico la clasificación taxonómica de los agentes en sepsis.

En el estudio realizado en el occidente de México se reportó con un 72% Gram negativo diferente de lo que se reportó de nuestra población de estudio.

Nuestra población estudio presento para ampicilina el 100% de resistencia en agentes Gram + y 75% Gram –, sensibilidad los Gram + a vancomicina de 97.22% en comparación con el estudio de Egipto (2018) donde presentaron los Gram+ 93.9% y Gram – 96.9%, Sensibilidad Gram+ vancomicina 100%.

A nivel general se observa una alta resistencia a fármacos de uso común se presenta un 97.78% de resistencia a Ampicilina, en cuanto amikacina 61.54%, gentamicina 84.63%. Meropenem 66.67%, imipenem 61.54%, vancomicina 2.38%, piperacilina-tazobactam 76.92%, Ciprofloxacino 69.23%

Se observa como punto máximo de procalcitonina a nivel general 106ng/ml, media en 4.02ng/ml, mínimo 0.04ng/ml. El agente causal que elevo la cifra máxima de este biomarcador es *Staphylococcus epidermidis*.

PCR: conforme a este biomarcador tiene la característica de tener como valor mínimo 0.5mg/dl, máximo 7.50mg/dl, con una media de 1.13mg/dl. El microorganismo que presento elevación máxima fue el agente *Acinetobacter baumannii*.

Leucocitos; el agente causal que elevo la cifra máxima de este biomarcador es el *Staphylococcus epidermidis*. Se obtiene de manera general como mínima 6.00 células/microlitros, máxima 30.02 células/microlitros y media 12.41 células/microlitros.

Se estimó una tasa de incidencia para sepsis temprana 2.4/1000 la cual se encuentra disminuida en comparación con la literatura que es de 4.7 eventos por 1,000 nacimientos vivos en el occidente de México.

La comparación de estimación de incidencia de sepsis es 2368/100000 en nuestra población estudio en comparación con la literatura reportada por Fleischmann-Struzek (2018), que es 2202 por 100000 hay un margen mínimo de diferencia.

Conforme a su mortalidad se realizó en nuestro estudio dos estimaciones 1.6x1000 contando toda la población, y 5.9x100 únicamente la población de unidad de cuidados intensivos neonatales.

Conforme al porcentaje de defunciones que se presentaron en nuestra población estudio fue de 26.67% (n=16) la cual se encuentra eleva en comparación a el estudio de Bangladesh (2019) donde se presentó el 9%. Sin embargo en el estudio de Fleischmann-Struzek (2018) se estimó entre 11% y 19%.

12. CONCLUSIONES.

La revisión mostro que el principal agente microbiológico asociado a sepsis neonatal en la unidad de cuidados intensivos neonatales es el *Staphylococcus epidermidis*.

Con la identificación adecuada de los microorganismo y la identificación de los perfiles microbiológicos en sepsis neonatal se propone establecer la terapia antibiótica inmediata de acuerdo con una política de antibióticos actualizada estrictamente implementada basada en un patrón de sensibilidad antimicrobiana establecido por una comunidad individualizada de microorganismos que causan sepsis neonatal.

Respecto a los resultados obtenidos mediante el uso de biomarcadores se reafirma que son auxiliares para el seguimiento de sepsis neonatal.

Con los resultados analizados de este estudio se espera lograr un impacto en la disminución de multirresistencia antimicrobiana y mortalidad de este grupo de pacientes.

13. BIOETICA

Consideraciones Éticas del estudio

Son datos anónimos: estos son los datos colectados sin ninguna información personal o identificable el cual es suficientes para conservar garantías en contra de daños potenciales que resulten de la invasión de la privacidad o violación de la confidencialidad

Recursos humanos y materiales

Expedientes clínicos, informes de laboratorios, censos.

Recursos financieros

No requiere recursos financieros en nuestro estudio de investigación.

14. ANEXOS

SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE PUEBLA
BICENTENARIO DE LA INDEPENDENCIA
HOSPITAL GENERAL ZONA NORTE
JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS.

Numero de Paciente: FN: FM: 2018 - 2019

1. Presenta Sepsis neonatal por hemocultivo 1. Presente 2. Ausente
2. Sexo: 1. mujer 2. Hombre
3. Edad:
4. Sepsis Temprana vs tardía 1. <7 días 2. > 7 días-28 días
5. Edad Gestacional: 1. <37SDG 2. >37SDG
6. Peso: 1. <2500gr >2500gr
7. Tipo de estudio 1. Hemocultivo periférico 2. Hemocultivo central
8. Agente Aislado:
 - 1) STAEPI
 - 2) ESCCOL
 - 3) STAHOM
 - 4) KLEBPNEP
 - 5) ACINBCX
 - 6) ACINB
 - 7) ENTBCLO
 - 8) LEVADURAS
 - 9) STAAUE
 - 10) Otros
8. Tinción Gram: 1. Gram positivo 2. Gram negativo 3. No aplica
9. Sensibilidad a:
10. Resistencia a:
11. Marcadores de resistencia:
 - 1) BLACT, MRS, STAMLS
 - 2) BLACT, MRS
 - 3) BLACT, MRS, STAIML
 - 4) ESBL
 - 5) ALERT1, ESBL
 - 6) BLACT, mecA, MRS, STAMLS
 - 7) BLACT
 - 8) No Aplica
 - 9) No se documento



HOSPITAL GENERAL ZONA NORTE
 "BICENTENARIO DE LA INDEPENDENCIA"
 JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

Secretaría
 de Salud

Gobierno de Puebla

#PROintegridad

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria."



COMITÉ DE INVESTIGACION DEL HGZN DE PUEBLA
 ASUNTO: AUTORIZACION DE TESIS

D. C. JORGE ALEJANDRO CEBADA RUIZ
 SECRETARIO DE INVESTIGACION Y ESTUDIOS DE POSGRADO FMBUAP

PRESENTE

Por medio de la presente hago constar que la Dra. Perla Arely Reyes Bernabé, Médico Residente de la especialidad de Pediatría realizó en el Hospital General Zona Norte de Puebla "Bicentenario de la Independencia" la Tesis con el título "Identificación de agentes microbiológicos de sepsis neonatal en la unidad de cuidados intensivos del Hospital General Zona Norte" bajo la dirección del Asesor Experto Dr. Antonio Carrasco Águila y Metodológico QFB. Monserrat Fernández Candelario.

Se ha revisado el contenido científico y la estructura metodológica por lo que autorizamos su impresión. Sin otro particular, me despido de ustedes agradeciendo su apoyo.

ATENTAMENTE
 H. PUEBLA DE ZARAGOZA, A 10 DE DICIEMBRE DE 2020
 "SUFRAGIO EFECTIVO, NO REELECCION"


 H. PUEBLA DE ZARAGOZA
 JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
 DRA. MARIANA LEE MIGUEL SARDANETA
 JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION


 COMITÉ DE INVESTIGACIÓN
 HGZN
 DRA. MARIA ELENA LUNA RUIZ
 PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACION DEL HGZN

c.c.p Dr. Antonio Carrasco Águila

c.c.p. QFB. Monserrat Fernández Candelario



RESERVADOS LOS DERECHOS
800 466 37 86
 PROINTEGRIDAD
 www.prointegridad.puebla.gob.mx

Calle 6 Norte 603, Centro
 Puebla, Pue. C.P.72000 Tel. (222) 551 06 00
 www.ss.pue.gob.mx

15. Bibliografía

1. INEGI (2019). Características de las defunciones registradas en México durante 2018. abril 10,2020, Gobierno de México Sitio web: <https://www.gob.mx/sedena/prensa/comunicados-de-prensa-2019-191680?state=published>
2. CENETEC (2019) Diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la sepsis neonatal. Guía de evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México; [abril 2020]. Disponible en <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-SS-283-19/ER.pdf>
3. Patricia R. Chess, (2019). Avery's Neonatology Board Review, Certificación and clinical refresher. Philadelphia: Elsevier
4. CENETEC; (2019) Diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la sepsis neonatal. Guía de referencia Rápida: Guía de Práctica Clínica. México [abril 2020]. Disponible en <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-SS-283-19/RR.pdf>
5. Weiss, S. L., Peters, M. J., Alhazzani, W., Agus, M., Flori, H. R., Inwald, D. P., Nadel, S., Schlapbach, L. J., Tasker, R. C., Argent, A. C., Brierley, J., Carcillo, J., Carrol, E. D., Carroll, C. L., Cheifetz, I. M., Choong, K., Cies, J. J., Cruz, A. T., De Luca, D., Deep, A., ... Tissieres, P. (2020). Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive care medicine*, 46(Suppl 1), 10–67. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05878-6>
6. Joel Sánchez-Garduño*. (2016). Procalcitonina y sepsis neonatal: aspectos clínicos y del laboratorio. *Latinoamericana de patología Clínica*, 63, 148-154.
7. Kuzniewicz, M. W., Puopolo, K. M., Fischer, A., Walsh, E. M., Li, S., Newman, T. B., Kipnis, P., & Escobar, G. J. (2017). A Quantitative, Risk-Based Approach to the Management of Neonatal Early-Onset Sepsis. *JAMA pediatrics*, 171(4), 365–371
8. Niek B. Achten¹ & J. Wendelien Dorigo-Zetsma² & Paul D. van der Linden³ & Monique van Brakel¹ & Frans B. Plötz. (2018). Sepsis calculator implementation reduces empiric antibiotics for suspected early-onset sepsis. *European Journal of Pediatrics*, 177, 741-746.

9. Pammi M, Flores A, Versalovic J, Leeflang MM. Molecular assays for the diagnosis of sepsis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 2(2):CD011926. Published 2017 Feb 25. doi:10.1002/14651858.CD011926.pub2
10. Seliem, W. A., & Sultan, A. M. (2018). Etiology of early onset neonatal sepsis in neonatal intensive care unit - Mansoura, Egypt. *Journal of neonatal-perinatal medicine*, 11(3), 323–330. <https://doi.org/10.3233/NPM-17128>
11. Pokhrel, B., Koirala, T., Shah, G., Joshi, S., & Baral, P. (2018). Bacteriological profile and antibiotic susceptibility of neonatal sepsis in neonatal intensive care unit of a tertiary hospital in Nepal. *BMC pediatrics*, 18(1), 208. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1176-x>
12. Quddus, A. R., Islam, M. N., Uddin, M. B., Mahmud, A. A., Badruzzaman, M., Saha, S. K., Sattar, S., & Afreen, K. F. (2019). Study of Risk Factors, Causative Organisms & Their Sensitivity Pattern in Neonatal Sepsis in a Community Based Tertiary Level Hospital. *Mymensingh medical journal : MMJ*, 28(4), 839–848.
13. Mutlu, M., Aslan, Y., Aktürk Acar, F., Kader, Ş., Bayramoğlu, G., & Yılmaz, G. (2019). Changing trend of microbiologic profile and antibiotic susceptibility of the microorganisms isolated in the neonatal nosocomial sepsis: a 14 years analysis. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 1–8. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1582633>
14. Pérez, R. O., Lona, J. C., Quiles, M., Verdugo, M. Á., Ascencio, E. P., & Benítez, E. A. (2015). Sepsis neonatal temprana, incidencia y factores de riesgo asociados en un hospital público del occidente de México. *Revista chilena de infectología: órgano oficial de la Sociedad Chilena de Infectología*, 32(4), 387–392. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182015000500003>
15. Fleischmann-Struzek, C., Goldfarb, D. M., Schlattmann, P., Schlapbach, L. J., Reinhart, K., & Kisson, N. (2018). The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *The Lancet. Respiratory medicine*, 6(3), 223–230. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30063-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30063-8)

16. Li, X., Ding, X., Shi, P., Zhu, Y., Huang, Y., Li, Q., Lu, J., Li, Z., & Zhu, L. (2019). Clinical features and antimicrobial susceptibility profiles of culture-proven neonatal sepsis in a tertiary children's hospital, 2013 to 2017. *Medicine*, 98(12), e14686. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000014686>