



Epidemiología de infección neonatal temprana y tardía en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

Alfredo Ulloa-Ricárdez,* Berenice Salazar-Espino†

RESUMEN

Introducción: La sepsis neonatal es una importante causa de mortalidad y morbilidad. Conocer la etiología y los factores de riesgo de sepsis neonatal y los patrones del perfil bacteriano de los cultivos obtenidos en la unidad de cuidados intensivos neonatales y las características microbiológicas permiten establecer medidas de control. **Objetivo:** Describir los eventos de sepsis neonatal temprana y tardía en una unidad de cuidados intensivos neonatales, los agentes causales más frecuentes y su relación con el grado de madurez y peso de los recién nacidos. **Material y métodos:** Se analizaron los datos del expediente clínico de recién nacidos que presentaron evento de sepsis en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales con cultivos positivos de febrero de 2010 a enero de 2014, categorizados en sepsis neonatal temprana (menor de 72 horas de vida al inicio de los signos y síntomas) o de inicio tardío (mayor de 72 horas). **Resultados:** Un total de 122 eventos de sepsis neonatal con cultivos positivos fueron registrados de 950 ingresos (12.8%); 64 fueron de sepsis neonatal temprana y 58 de sepsis neonatal tardía. Prematuros fueron 89%, y 52% fueron de sexo femenino. El peso promedio fue de 1,850 gramos y el promedio de edad gestacional fue de 32.5 semanas. Diez (8%) nacieron con peso extremadamente bajo; 28 (23%) con muy bajo peso al nacer y 67 (54.9%) con bajo peso al nacer. El promedio de días de estancia fue de 22 días (intervalo 10-93). El promedio de estancia de catéter venoso central fue de 16 días. *Estafilococo coagulante* fue el microorganismo aislado más frecuente en sepsis neonatal tardía y *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* fueron los más frecuentes en sepsis neonatal temprana. **Conclusiones:** En este grupo de pacientes se registraron con mayor frecuencia eventos de sepsis neonatal temprana, la prematuridad y bajo peso al nacer. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* fueron los microorganismos más frecuentes en sepsis neonatal temprana y *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus* en sepsis neonatal tardía. Es importante revisar de forma constante el apego a las medidas de prevención de infecciones en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales para poder disminuir la frecuencia de infecciones, como son el manejo adecuado de catéteres, el manejo adecuado de la terapia intravenosa y el uso racional de antibióticos para evitar multirresistencias.

Palabras clave: Sepsis neonatal, sepsis temprana, sepsis tardía, prematuro.

ABSTRACT

Introduction: Neonatal sepsis is an important cause of mortality and morbidity. Knowing the etiology and risk factors of neonatal sepsis and the bacterial profile patterns of the cultures obtained in the neonatal intensive care unit and the microbiological characteristics allow to establish control measures. **Objective:** to describe the events of early and late neonatal sepsis in a neonatal intensive care unit, the most frequent causal agents and their relationship with the degree of maturity and weight of the newborns. **Material and methods:** Data from the clinical record of newborns who presented sepsis event in the neonatal intensive care unit with positive cultures from February 2010 to January 2014, categorized as early neonatal sepsis (less than 72 hours of life at the onset of signs and symptoms) or late onset (greater than 72 hours) were analyzed. **Results:** A total of 122 neonatal sepsis events with positive cultures were recorded with 950 admissions (12.8%). 64 were early neonatal sepsis and 58 were late neonatal sepsis. Premature infants were 89% and 52% of the female sex. The average weight was 1,850 grams and the average gestational age was 32.5 weeks. 10 (8%) were born with extremely low birth weight. 28 (23%) very low birth

* Departamento de Neonatología.

† Servicio de Pediatría.



weight and 67 (54.9%) low birth weight. The average number of days of stay was 22 days (interval 10-93). The average stay of central venous catheter was 16 days. *Staphylococcus coagulasa*-negative was the most frequent isolated microorganism in late neonatal sepsis and *E. coli* and *Klebsiella pneumoniae* were the most frequent in early neonatal sepsis. **Conclusions:** In this group of patients, events of early neonatal sepsis, prematurity and low birth weight were more frequent, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* were the most frequent microorganisms in early neonatal sepsis, and *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus* in late neonatal sepsis. It is important to constantly review the adherence to infection prevention measures in Neonatal Intensive Care Units in order to decrease the frequency of infections, such as adequate management of catheters, adequate management of intravenous therapy, and rational use of antibiotics to avoid multiple resistances.

Key words: Neonatal sepsis, early sepsis, late sepsis, prematurity.

INTRODUCCIÓN

La sepsis neonatal aún permanece como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en recién nacidos (RN) a término y pretérmino,^{1,2} a pesar de que en los últimos años se han mejorado los cuidados neonatales y ha mejorado la sobrevida de este grupo de pacientes.³

Las manifestaciones clínicas de infección en recién nacidos pueden mostrar un espectro de enfermedades como sepsis, neumonía y meningitis, osteomielitis, infección de vías urinarias, con cuadro clínico grave, y presencia o ausencia de bacteriemia en los primeros 28 días de vida.^{4,5}

La sepsis neonatal puede presentarse de forma temprana cuando los signos y síntomas inician antes de las 72 horas de vida y en forma tardía cuando los signos y síntomas se presentan después de las 72 horas.⁶

Algunos factores de riesgo asociados a sepsis neonatal identificados son el sexo masculino, edad gestacional menor de 37 semanas, necesidad de ventilación mecánica y la ruptura prematura de membranas.⁶

Los microorganismos involucrados en la etiología de las infecciones varían de acuerdo al tipo de pacientes, tipo de institución y región, así como del periodo de estudio.^{7,8}

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.

El objetivo de este estudio es describir los eventos de sepsis neonatal temprana y tardía en una unidad de cuidados intensivos neonatales y los agentes causales más frecuentes y su relación con el grado de madurez y peso de los recién nacidos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo de una base de datos captada prospectivamente, para com-

pletar variables se consultó el expediente clínico de pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Juárez de México, que nacieron en la unidad o fueron referidas de otras unidades hospitalarias. Para su estudio se incluyeron los pacientes con infección neonatal con hemocultivo positivo del periodo de enero de 2010 a diciembre de 2014. Se consideró sepsis temprana definida cuando los signos y síntomas de sepsis (taquipnea, taquicardia, fiebre o hipotermia), alteración en la cuenta leucocitaria, proteína C reactiva o procalcitonina elevada por método cuantitativa con puntos de corte > 0.5 ng/mL, sensibilidad 85%; especificidad 80%; CPP 4.25; CPN 0.19) iniciaron antes de las 72 horas de vida y sepsis tardía después de las 72 horas de vida.

Las muestras para hemocultivos se procesaron a través del método automatizado BACTEC 9050, con siembras en medios de Base Agar Gelosa Sangre y Agar MacConkey, o resiembras en medios especiales, según los microorganismos aislados.

El análisis de datos se realizó en el programa estadístico SPSS versión 20.

RESULTADOS

En el periodo de estudio ingresaron 950 pacientes a la UCIN, de los cuales 220 pacientes tuvieron hemocultivos positivos, se analizaron 122 casos que cumplieron los criterios de inclusión al estudio.

En la Tabla 1 se muestran las características clínicas de los pacientes estudiados donde se observa que 89% fueron prematuros y 52% correspondieron al sexo femenino. La media del peso al nacer fue de 1,850 gramos y la edad gestacional de 32.5 semanas. Del total de pacientes, 10 pacientes (8%) tuvieron un peso al nacer menor de 1,000 gramos; 28 pacientes (23%) tuvieron un peso entre 1,000 y 1,500 gramos; 67 (54.9%) pacientes tuvieron un peso entre 1,500 y 2,500 gramos; y 14 pacientes (15%) tuvieron un peso mayor a 2,500 gramos.

Tabla 1: Características generales de pacientes recién nacidos con sepsis neonatal.

Variable	Media	Intervalo
Edad gestacional (semanas)	32.5	28-40
Peso al nacimiento (g)	1,850	700-2,900
Estancia hospitalaria	22	10-93
Duración del CVC (días)	16	5 - 75
Sexo	Número	%
Masculino	59	48.3
Femenino	63	51.6
Prematuros	109	89.0
A término	13	10.6
Catéter venoso central	122	100.0

En relación con los días de estancia hospitalaria se registró una media de 22 días con un intervalo 10-93 días.

Los principales diagnósticos de ingreso (Tabla 2) fueron sepsis 21.3%, cardiopatías congénitas 15.5%, persistencia de conducto arterioso 15.7%, síndrome de dificultad respiratoria 9.8%, asfixia perinatal 9.8%, alteraciones del sistema nervioso central 6.5%, defectos de pared abdominal 8.1%, malformación renal y de vías urinarias 4%.

Cuarenta por ciento de los pacientes habían recibido antibióticos prenatales, 100% de los pacientes se les colocó al menos un catéter venoso central (CVC). El tiempo de duración del CVC tuvo una mediana de 15 días.

Se registraron 122 eventos de infección. En la Tabla 3 se describen los microorganismos aislados, donde se observa que los Gram positivos tuvieron una frecuencia de 56.5% y los Gram negativos de 32%. Los hongos sólo se aislaron en 2.4%.

Del total de 122 pacientes con hemocultivos positivos y datos clínicos de sepsis neonatal, 64 pacientes (53.2%) presentaron sepsis neonatal temprana y 58 pacientes (47.5%) presentaron sepsis neonatal tardía.

Los factores de riesgo para sepsis neonatal tardía encontramos el 100% de uso de catéter venoso central, el uso de ventilación mecánica se utilizó en 33 pacientes (27%) con un promedio de 6.2 días.

El uso de nutrición parenteral se utilizó en 90 pacientes (73.7%), con una duración promedio de 9.1 días. El uso de antiácido se utilizó en 67 pacientes (55%).

DISCUSIÓN

La infección neonatal temprana y tardía tiene características clínicas y de evolución diferente. La gravedad y la

mortalidad son más altas en la sepsis neonatal temprana con complicaciones graves en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales.⁹

Es importante conocer las características epidemiológicas de los pacientes recién nacidos que presentan los eventos de sepsis neonatal y del microorganismo causante para identificar estrategias de mejora y prevención. En este grupo de pacientes estudiado, la sepsis neonatal temprana (SNT) se presentó más frecuente que la tardía, asociándose principalmente a *Escherichia coli* como principal causa de esta infección, seguida de *Klebsiella pneumoniae*, y la sepsis neonatal tardía se asoció a infección por *Staphylococcus epidermidis*. La sepsis neonatal temprana (< 72 horas) está relacionada con infección vaginal materna y presentan una evolución más grave, característicamente, no hubo aislamiento de estreptococo beta hemolítico o *Listeria monocytogenes*. Esta clasificación ayuda a guiar la terapia con antibióticos de acuerdo al modo de transmisión y organismos predominantes. La SNT es principalmente el resultado de transmisión vertical de bacterias de la madre al recién nacido durante el periodo intraparto. Característicamente estreptococo del grupo B es el agente etiológico más frecuente y *Escherichia coli* es el agente etiológico más frecuente como causa de mortalidad; sin embargo, debido a la terapia con antibióticos profilácticos en la madre, estreptococo grupo B no es frecuente en los últimos años y se ha incrementado la tasa de infección por Gram negativos, especialmente entre los recién nacidos con muy bajo peso al nacer (< 1,500 gramos).¹⁰

Entre los factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana se han reportado la prematuridad, peso menor

Tabla 2: Diagnóstico de ingreso de pacientes con sepsis neonatal.

Diagnóstico	n	%
Cardiopatía congénita	19	15.5
Persistencia de conducto arterioso	18	14.7
Sepsis	26	21.3
Síndrome de dificultad respiratoria	12	9.8
Asfixia perinatal	12	9.8
Alteraciones del sistema nervioso central	8	6.5
Defectos de pared abdominal	10	8.1
Malformación renal y vías urinarias	5	4.0
Otros	12	9.8

Tabla 3: Principales microorganismos en recién nacidos con sepsis neonatal.

	n	%
Gram positivos		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	39	32
<i>Staphylococcus aureus</i>	17	14
<i>Enterobacter cloacae</i>	5	4
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	3.2
<i>Staphylococcus hominis</i>	4	3.2
<i>Staphylococcus chromogenes</i>	2	1.6
<i>Staphylococcus baumannii</i>	1	0.8
<i>Staphylococcus caprae</i>	1	0.8
<i>Streptococcus cristatus</i>	1	0.8
Gram negativos		
<i>Escherichia coli</i>	12	9.8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11	9
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9	7.3
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5	4
<i>Serratia marcescens</i>	2	1.6
<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	1	0.8
Hongos		
<i>Candida albicans</i>	3	2.4

de 1,500 gramos al nacimiento, asfixia perinatal, ruptura prematura de membranas de tiempo prolongado (mayor de 18 horas), colocación de cerclaje cervical, dificultad para la extracción del producto, antecedentes de cultivo vaginal positivo y de infección de vías urinarias materna, antecedente de corioamnionitis y uso prolongado e innecesario de antibióticos. Los más significativos son el inicio de parto prematuro, ruptura prolongada de membranas fetales, corioamnionitis y fiebre materna.¹¹

En este grupo de pacientes estudiados encontramos a la prematuridad, bajo peso al nacer, asfixia perinatal e infección de vías urinarias como los factores de riesgo más frecuentes para sepsis neonatal temprana y el uso de catéter venoso central, ventilación mecánica neonatal así como un diagnóstico principalmente de malformación congénita, además de la prematuridad y bajo peso al nacer en la sepsis neonatal tardía. Sólo 18 pacientes de los 122 con sepsis neonatal tuvieron un peso mayor de 2,500 gramos. Los diagnósticos más frecuentes por los que ingresaron a hospitalización fueron los pacientes con malformaciones congénitas, principalmente cardiopatías congénitas, malformaciones de sistema nervioso central, defectos de pared y malformación renal y de vías urinarias, condiciones que requieren mayor estancia hospitalaria y

cuyo sistema inmune podría estar más afectado y ser más susceptibles a infecciones.

La utilización de antiácidos se reportó en este estudio hasta en 55% de los casos de infección. El omeprazol es de uso frecuente en pacientes en terapia intensiva neonatal; sin embargo, su eficacia y su seguridad es controversial en este grupo de pacientes. Cada paciente debe ser evaluado para la dosis diaria que requiera de acuerdo a su edad gestacional y edad postnatal.¹²

La prematuridad es un factor de riesgo significativo en la presentación de sepsis neonatal temprana y tardía como ocurrió en nuestro grupo en estudio. El predictor más fuerte de sepsis neonatal tardía al nacer es una edad gestacional baja. Los niños prematuros tienen mayor riesgo de sepsis neonatal comparado con los niños a término. Los recién nacidos prematuros, principalmente de baja edad gestacional, son los más susceptibles a infecciones, ya que muestran una respuesta inmune inmadura comparado con los recién nacidos a término.¹³

Esto es atribuido a inmadurez de la superficie de mucosas, barreras de la piel y exposición a diferentes factores intrahospitalarios. Las deficiencias fisiológicas de las vías clásicas y alternas de activación del complemento en neonatos contribuyen a una opsonización ineficiente.¹⁴

Organismos como estreptococo B hemolítico y *Escherichia coli* que tienen alto contenido de ácido siálico capsular tienden a activar pobremente la vía alterna del complemento. La fibronectina en plasma que actúa como una opsonina inespecífica en contra de bacterias está deficiente en el plasma de recién nacidos y su concentración varía inversamente con la edad gestacional. La deficiencia cuantitativa y cualitativa de los neutrófilos en neonatos contribuye a la inmadurez del sistema inmune neonatal.¹⁴

En este grupo de estudio a 100% de los pacientes se les colocó al menos un catéter venoso central (CVC). El tiempo de duración del CVC tuvo un promedio de 15 días.

El empleo de catéteres intravasculares es una práctica común en el cuidado de los recién nacidos hospitalizados en Neonatología; sobre todo los pacientes graves que requieren la administración de soluciones intravenosas, medicamentos y nutrición parenteral. Pero su uso predispone a complicaciones como su colonización y la consecuente invasión al torrente sanguíneo, debido a que traspasan la barrera de la piel con riesgo de ingreso de infección por la superficie externa como a través del lumen. El adecuado manejo de los catéteres por el personal médico, de enfermería, con capacitación en manejo de terapia intravenosa y manejo de líneas vasculares, ayudarán a evitar estas y otras complicaciones relacionadas. La revisión de la Norma

Oficial Número 022 regula el manejo de líneas vasculares y terapia intravenosa para evitar complicaciones.¹⁵

El medio hospitalario es un ambiente que favorece la adquisición y transmisión de genes de resistencia antimicrobiana, debido a la presión selectiva que ejercen los antibióticos. Los mecanismos de resistencia como la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en especies de *Klebsiella* o la resistencia a meticilina en *Staphylococcus spp*, pueden causar fracasos terapéuticos.¹⁶

La resistencia a antibióticos sobre todo en bacterias Gram negativas puede deberse al uso inapropiado y excesivo de antibióticos, sobre todo en pacientes prematuros, debido también a los cambios cíclicos de las bacterias como agentes causales de bacteriemias en las últimas décadas, relacionados con el microbioma del recién nacido.¹⁶

Es importante conocer la epidemiología de la sepsis neonatal y los patrones de resistencia de las bacterias indicadas. El microorganismo: la especie bacteriana, la cepa, la carga microbiológica y la presencia de factores de virulencia microbiana han demostrado que tienen influencia en la gravedad, el curso de la infección y la invasividad a órganos (por ejemplo alcanzar meninges).

El reemplazo de inmunoglobulina intravenosa tiene un efecto menor en la prevención de la infección en niños prematuros, demostrando que la deficiencia de anticuerpos tiene probablemente un papel menor en la patogénesis de la infección, por lo menos en prematuros.¹⁷ Sin embargo, es importante el análisis de cada paciente y sus características inmunológicas subyacentes, ya que puede ser necesario un apoyo de su función inmunológica para poder mejorar en su proceso de infección.^{18,19}

Diversos autores estudian las diferencias interindividuales en el riesgo de desarrollar infección grave después de exposición a un microorganismo, tratando de buscar una causa efecto entre los factores de riesgo para infección, explorando el sistema inmune individual (adecuado o no) y su respuesta a microorganismos, por lo que se opta por el entendimiento del mecanismo molecular subyacente de la vulnerabilidad o resistencia individual.^{20,21}

La infección por hongos en estos pacientes se reportó en tres casos, en un porcentaje de 2.4%. La infección micótica se incrementa cuando existe un abuso de antibióticos, principalmente en la primera semana de vida entre prematuros no infectados, mayor riesgo de enterocolitis necrosante, sepsis neonatal tardía y muerte.

La mayoría de los estudios reportan una incidencia de 5 a 10% de infección micótica en la UCIN. Se ha relacionado el uso de cefalosporinas de tercera generación con

alto riesgo de colonización e infección por este microorganismo. Los recién nacidos prematuros están predispuestos a candidiasis invasiva debido a inmadurez de la piel, tracto gastrointestinal que predispone a translocación por *Candida* y también debido a disminución de neutrófilos y linfocitos T, y finalmente al factor de virulencia.²²

La emergencia de microorganismo multiresistente está incrementando en el mundo. Un porcentaje importante de RN colonizados con microorganismos resistentes desarrollará alguna infección grave.²³

El monitoreo adecuado de prevalencia de organismos resistentes en cada Unidad de Cuidados Neonatales o (UCIN) puede informar sobre la selección apropiada del tratamiento antibiótico. Una buena práctica de uso de antibióticos puede ayudar a disminuir la prevalencia de antibióticos resistentes.

CONCLUSIONES

La sepsis neonatal temprana fue más frecuente en recién nacidos prematuros con bajo peso al nacer y el agente etiológico predominante fue *Escherichia coli*. La sepsis neonatal continúa como un problema de salud pública creciente por lo que el estudio epidemiológico ayudará a identificar y tratar adecuadamente a este grupo de pacientes. El uso racional de antibióticos, las medidas de higiene adecuadas, el uso adecuado de la terapia intravenosa y manejo de líneas vasculares, y el estudio del estado inmunológico son importantes en la prevención de este problema.

REFERENCIAS

1. Gowda H, Norton R, White A, Kandasamy Y. Late-onset neonatal sepsis a 10-year review from North Queensland, Australia. *Pediatr Infect Dis Dis J*. 2017; 36(9): 883-8.
2. Schrag SJ, Farley MM, Petit S, Reingold A, Weston EJ, Pondo T, et al. Epidemiology of invasive early-onset neonatal sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics*. 2016; 138(6): pii: e20162013.
3. Anderson JG, Baer RJ, Partridge JC, Kuppermann M, Franck LS, Rand L, et al. Survival and major morbidity of extremely preterm infants: a population-based study. *Pediatrics*. 2016; 138(1): pii: e20154434.
4. Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, Bizzarro MJ, Saiman L, Polin RA. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2014; 15: 523-28.
5. Verma P, Berwal PK, Nagaraj N, Swami S, Jivaji P, Narayan S. Neonatal sepsis: epidemiology, clinical spectrum, recent antimicrobial agents and their antibiotic susceptibility pattern. *Int J Contemp Pediatrics*. 2017; 2: 176-80.
6. Tijerina-Torres CY, Rodríguez-Balderrama I, Gallegos-Dávila JA, Cavazos-Elizondo M, Romero-Rocha JA. Sepsis neonatal



- intrahospitalaria. Incidencia y factores de riesgo. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2011; 49(6): 643-8.
7. Useche J, Nuñez E, Torres H. Agentes implicados en infección neonatal nosocomial y patrones de sensibilidad antimicrobiana. *Rev Fac Ciencias de la Salud.* 2012; 16(3): 33-9.
 8. Hoyos A, Suárez M, Massaro M, Ortig G, Aguirre J, Uribe A. Infección del torrente circulatorio en una Unidad de Neonatología de Medellín-Colombia, 2008-2009. *Rev Chil Infect.* 2010; 27(6): 491-8.
 9. Bizzarro MJ, Shabanova V, Baltimore RS, Dembry LM, Ehrenkranz RA, Gallagher PG. Neonatal Sepsis 2004-2013: the rise and fall of coagulase-negative staphylococci. *J Pediatr.* 2015; 166(5): 1193-9.
 10. Schrag SJ, Farley MM, Petit S et al. Epidemiology of invasive early-onset neonatal sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics.* 2016; 138(6): e20162013.
 11. Braye K, Foureur M, de Waal K, Jones M, Putt E, Ferguson J. Epidemiology of neonatal early-onset sepsis in a geographically diverse Australian health district 2006-2016. *PLoS One.* 2019; 14(4): e0214298.
 12. Singh N, Dhayade A, Mohamed AL, Chaudhari TV. Postnatal morbidity and mortality in preterm infants following antacid use: a retrospective audit. *Int J Pediatr.* 2016; 2016: 9649162.
 13. Pryhuber GS. Postnatal infections and immunology affecting chronic lung disease of prematurity. *Clin Perinatol.* 2015; 42(4): 697-718.
 14. Saleem B, Naveen S, Michael P. Immune responses in neonates. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014; 10(9): 11171-84.
 15. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-045-SSA2-2005, para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales. *Diario Oficial de la Federación* del 20 de Noviembre de 2009.
 16. Cantey JB, Milstone MA. Bloodstream infections epidemiology and resistance. *Clin Perinatol* 2015; 42: 1-16.
 17. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 7(07): CD000361.
 18. Borghesi A, Stronati M, Castagnoli R, Iorio I, Achille C, Manzoni P, et al. Novel approaches to the study of neonatal infections. *Am J Perinatol.* 2018; 35: 570-4.
 19. Schuller SS, Kramer BW, Villamor E, Spittler A, Berger AA, Levy O. Immunomodulation to prevent or treat neonatal sepsis: past, present, and future. *Front Pediatr.* 2018; 6: 199.
 20. Srinivasan L, Swarr DT, Sharma M, Cotten CM, Kirpalani H. Systematic review and meta-analysis: gene association studies in neonatal sepsis. *Am J Perinatol.* 2017; 34(07): 684-92.
 21. Israel I, Wang Y, Bulek K, et al. Human Adaptive immunity rescues an inborn error of innate immunity. *Cell* 2017; 168(05): 789-800.
 22. Kelly MS, Benjamin DK, P. Smith PB. The epidemiology and diagnosis of invasive candidiasis among premature infants. *Clin Perinatol.* 2015; 42(1): 105-17.
 23. Pokhrel B, Koirala T, Shah G, Joshi S, Baral P. Bacteriological profile and antibiotic susceptibility of neonatal sepsis in Neonatal Intensive Care Unit of a tertiary hospital in Nepal. *BMC Pediatr.* 2018; 18: 208.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Alfredo Ulloa-Ricárdez
 Servicio Neonatología, Hospital Juárez de México.
 Av. Instituto Politécnico Nacional Núm. 5160,
 Col. Magdalena de las Salinas,
 Alcaldía Gustavo A. Madero,
 C.P. 07760, Ciudad de México,
 Tel. 5 747 75 60, ext. 7410,
 Correo electrónico: alful1065@yahoo.com.mx