

ARTÍCULO
DE REVISIÓNDra. Patricia Saltigeral Simental.^{1*}Dra. Adriana MC Valenzuela
Flores.²Dr. Edgar Avendaño Barroeta.³Dra. Sandra Plascencia Inclán.⁴Dr. David Martínez Nogues.⁵**1** Gerente del Departamento de
Enseñanza e Investigación.**2** Departamento de Bioestadística
y Epidemiología.
Investigador Asociado.**3** Médico pediatra. Egresado del
Hospital Infantil Privado.**4** Dirección Médica. Hospital
Infantil Privado.**5** Universidad Nacional
Autónoma de México.

*Correspondencia:

Dra. Patricia Saltigeral Simental.
Gerencia del Departamento de
Enseñanza e Investigación.
Hospital Infantil Privado.
Viaducto Río Becerra 97.
Col. Nápoles. CP 03810.
México, D.F.Agentes causales de sepsis neonatal
temprana y tardía: una revisión de diez
años en el "Hospital Infantil Privado"

RESUMEN

Objetivo: describir el comportamiento microbiológico en la sepsis neonatal en el Hospital Infantil Privado (HIP) en diez años.**Material y métodos:** se realizó un estudio transversal. Se revisaron los reportes de hemocultivos. Los microorganismos se clasificaron en agentes causales de *sepsis neonatal temprana* y *tardía*. El análisis se realizó en dos lapsos: de 1995 a 1999 y de 2000 a 2004. Los perfiles de resistencia se investigaron por el periodo completo. La frecuencia de los microorganismos se comparó con prueba de chi-cuadrada ($p < 0.05$).**Resultados:** se revisaron 1,367 hemocultivos; 220 (16%) fueron positivos: 12.7% correspondieron a sepsis temprana y 87.3% a sepsis tardía. Asimismo, 56% de los pacientes fueron hombres. Los agentes predominantes fueron *S. coagulasa* negativa (48.2%) principalmente, *Staphylococcus epidermidis* y *Candida* sp. (10.5%). En sepsis tardía, la frecuencia de *S. aureus*, *Ps. aeruginosa* y *Enterococcus faecalis* incrementó de 4.6% a 9.6%, de 4.6% a 7.8% y de 2.8% a 7.2%, respectivamente ($p > 0.05$) y en *K. pneumoniae* disminuyó de 7.3% a 4.8% ($p > 0.05$). En cuanto a la resistencia (10 años): *S. aureus* fue resistente 31% a oxacilina; *K. pneumoniae*, 47% a amikacina, 18% a cefotaxima, 6% a ceftazidima y 5% a gentamicina; *E. cloacae*, 33% a cefotaxima, 42% a gentamicina, 75% a ceftriaxona, 90% a ceftazidima y 90% a amikacina.**Conclusiones:** este estudio enfatiza la necesidad de realizar estudios locales de vigilancia microbiológica para identificar los agentes involucrados en las infecciones, reconocer las epidemias y monitorizar los cambios que ocurren a través del tiempo, los cuales influyen en la elección de los tratamientos empíricos en la sepsis neonatal.**Palabras clave:** sepsis neonatal temprana, tardía.

ABSTRACT

Objective: to describe the profiles of the etiologic agents in neonatal sepsis in the Hospital Infantil Privado (HIP) in ten years.**Material and methods:** we realized a cross-sectional study and revised all the stream blood. The microorganisms were classified in agents of early and late-onset neonatal sepsis. The analysis was realized in two lapses: from 1995 to 1999 and from 2000 to 2004. The resistance profiles were investigated by complete period (ten years). The frequency of the microorganisms was compared with chi-square test ($p < 0.05$).**Results:** we revised 1,367 stream blood; 220 (16%) were positive: 12.7% corresponded to early sepsis and 87.3% to late-onset sepsis. Fifty-six percent of patients were males. Most frequent agents were *S. coagulasa* negative (48.2%) *Staphylococcus epidermidis* and *Candida* sp. (10.5%). In late-onset sepsis, *S. aureus*, *Ps. aeruginosa* and *Enterococcus faecalis* increment from 4.6% to 9.6%, 4.6% to 7.8% and 2.8% to 7.2%, respectively ($p > 0.05$); *K. pneumoniae* diminished from 7.3% to 4.8% ($p > 0.05$). The resistance profiles (10 years) were: *S. aureus* was resistant 31% to oxaciline; *K. pneumoniae*, 47% to amikacin, 18% to cefotaxime, 6% to ceftazidime and 5% to gentamicin; *E. cloacae*, 33% to cefotaxime, 42% to gentamicin, 75% to ceftriaxone, 90% to ceftazidime and 90% to amikacin.**Conclusions:** this study emphasizes the necessity to carry out local studies of microbiology surveillance to identify the agents involved in the infections, to recognize outbreaks and to monitor the changes through the time that it influences in the election of the empiric treatment in neonatal sepsis.**Keys words:** neonatal sepsis, early and late-onset neonatal sepsis.

Introducción

La sepsis neonatal es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad infantil.^{1,2} La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en todo el mundo fallecen alrededor de cinco mil neonatos por año; 98% ocurre en países en vías de desarrollo y la infección causa de 30 a 40% de las muertes.³ En países industrializados como Estados Unidos de América, la incidencia de sepsis neonatal se reporta entre uno y cinco casos por cada mil recién nacidos vivos,⁴ mientras que en México, la tasa es de cuatro a 15.4 casos por cada 1,000 recién nacidos vivos.⁵

La sepsis neonatal se clasifica según el tiempo de inicio de la infección, en temprana y tardía.⁶ Cuando las manifestaciones clínicas de la infección ocurren entre los tres primeros días de vida se conoce como sepsis neonatal temprana y después de este tiempo como sepsis neonatal tardía.⁷⁻⁹ La sepsis temprana se asocia sobre todo a complicaciones obstétricas y los microorganismos causales de esta presentación son adquiridos durante el paso por el canal de parto.¹⁰ En la sepsis tardía, los procedimientos invasivos de tratamiento y de diagnóstico juegan un papel importante en la adquisición de esta infección y los microorganismos relacionados a su etiología son los que se encuentran en el medio hospitalario.

En México y en otros países de Latinoamérica, los microorganismos predominantes en sepsis temprana son los bacilos entéricos gram negativos principalmente, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, mientras que *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Candida sp* constituyen las principales causas etiológicas de la sepsis tardía.^{11,12,13}

El objetivo de este estudio fue describir el comportamiento microbiológico de la sepsis neonatal en un periodo de 10 años en el Hospital Infantil Privado (HIP).

Material y métodos

Se realizó un estudio transversal en el HIP, el cual es un centro de atención privada de tercer nivel y de enseñanza e investigación. La unidad de cuidados neonatales (UCN) del hospital cuenta con 20 camas para pacientes que requieren de cuidados intermedios o intensivos. Los recién nacidos enfermos que son atendidos en esta área del hospital, provienen de otros centros de atención médica tanto públicos como privados, y la mayoría de éstos tienen el antecedente de haber recibido al menos un esquema de antibióticos en el hospital de primer contacto.

El estudio consistió en la revisión de todos los reportes de hemocultivos procesados en el laboratorio clínico del hospital en un periodo de 10 años, de 1995 a 2004. El procesamiento

de los cultivos se efectuó con base en los lineamientos de los estándares internacionales, Nacional Committee for Clinical Laboratory Standard (NCCLS).¹⁴ De estos cultivos, se seleccionaron aquéllos que fueron positivos y cuyos reportes procedían de recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal. Posteriormente, los microorganismos aislados se clasificaron en dos grupos: agentes causales de sepsis neonatal temprana y los de sepsis neonatal tardía. En la investigación, se excluyeron aquellos pacientes que no tuvieron la confirmación microbiológica en el expediente clínico. Los datos que se tomaron de los reportes, además de los datos de los agentes causales, fueron la fecha de hospitalización, la edad, el sexo, así como los perfiles de sensibilidad y resistencia a los antibióticos de los microorganismos identificados.

El análisis de la información sobre los microorganismos aislados en los episodios de sepsis neonatal, se hizo primero por el periodo completo del estudio (10 años), sin considerar la clasificación, es decir, temprana o tardía. Después se realizó en dos lapsos del mismo periodo, cada uno de cinco años. El primer lapso fue de 1995 a 1999 y el segundo de 2000 a 2004. Esta distribución se realizó con el propósito de investigar los cambios que ocurrieron en la frecuencia de los agentes causales en el hospital. En cuanto a la información de los perfiles de sensibilidad y resistencia de los microorganismos causales tanto de sepsis neonatal temprana como tardía, se investigó y se analizó en forma global y por el periodo completo del estudio (1995-2004).

El análisis de los datos se realizó con el Programa de Estadística para las Ciencias Sociales (The Statistical Package for the Social Sciences [SPSS]; versión 11.0; CA, USA). Las variables como sexo, tipos de agentes causales y perfiles de sensibilidad y resistencia de los microorganismos se expresaron en números y porcentajes y la edad en Mediana (Md) y Límites Inter-Quartiles (LIQ₂₅₋₇₅). La frecuencia de los microorganismos identificados se analizó según la clasificación, es decir, en sepsis neonatal temprana y sepsis neonatal tardía. Con los datos obtenidos de los microorganismos causales, se comparó su frecuencia entre los dos lapsos del periodo, mediante una prueba de chi-cuadrada y se estableció significancia estadística cuando el valor fue $p < 0.05$.

Resultados

Se revisaron un total de 1,367 hemocultivos procesados de pacientes recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal, entre 1995 y 2004 en el HIP; de los cuales 220 (16%) hemocultivos fueron positivos y 1,147 (84%) negativos. Entre los hemocultivos positivos, 28 (12.7%) microorganismos se aislaron en sepsis neonatal temprana y 192 (87.3%) en sepsis neonatal tardía.

Asimismo, 56% de los pacientes con sepsis neonatal fueron del sexo masculino y 44% del sexo femenino. La mediana para la edad de los pacientes con diagnóstico de sepsis temprana (n=28 casos) fue de 2.2 días (LIQ₂₅₋₇₅:2-3), mientras que la mediana para la edad en pacientes con diagnóstico de sepsis tardía (n=192 casos) fue de 14 días (LIQ₂₅₋₇₅:8-23).

Durante el periodo del estudio de 10 años, los agentes etiológicos que predominaron en la sepsis neonatal, en general, fueron *Staphylococcus coagulasa negativa* (48.2% de los casos) principalmente, *Staphylococcus epidermidis* y *Candida* sp. (10.5%) como se aprecia en la **Tabla 1**. Al analizar la frecuencia de los microorganismos aislados en los dos lapsos, se observó que el número de aislamientos de *Pseudomonas* sp., *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecalis* se duplicó en el segundo lapso mientras que la ocurrencia de los otros no se modificó entre un lapso y el otro (**Figura 1**).

Tabla 1. Frecuencia de microorganismos más comunes aislados en hemocultivos del Hospital Infantil Privado de 1995-2004.

Agentes causales	Porcentaje (%)
<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	48.2
<i>Candida</i> sp.	10.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7.7
<i>Staphylococcus aureus</i>	7.2
<i>Enterobacter cloacae</i>	5.4
<i>Enterococcus faecalis</i>	4.1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2.7
<i>Echerichia coli</i>	2.3
Otros	11.9

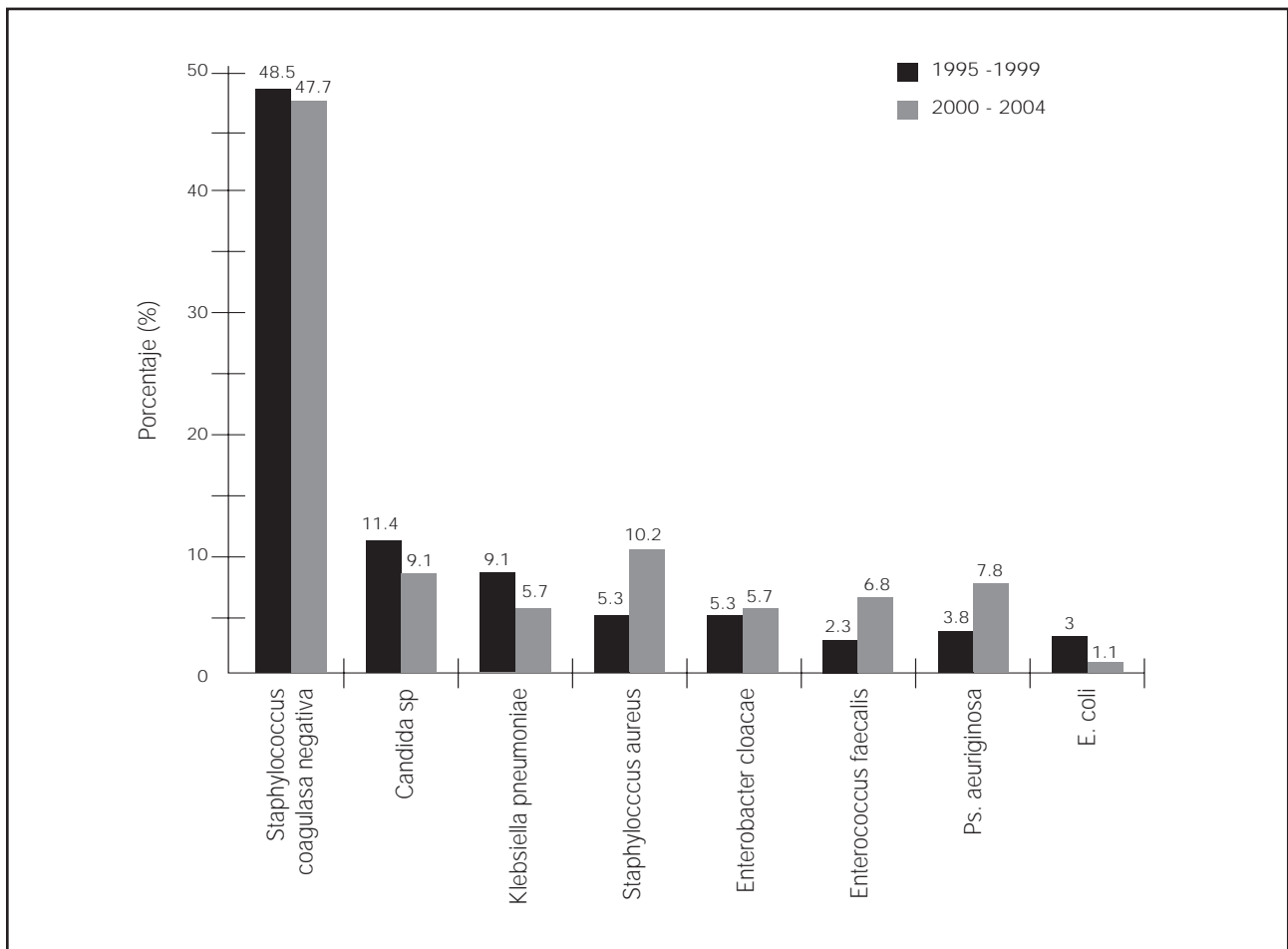


Figura 1. Frecuencia (%) de microorganismos más comunes aislados en hemocultivos de sepsis neonatal comparada entre los periodos de 1995-1999 y 2000-2004 del Hospital Infantil Privado.

En el análisis de los agentes causales de sepsis neonatal temprana predominaron *Klebsiella pneumoniae* con cinco casos (17.9%), *Staphylococcus aureus* con tres casos (10.7%) y *Escherichia coli* con dos casos (7.1%). Al comparar estos microorganismos entre los dos lapsos, se observó un incremento en el número de aislamientos; desde 9.5% hasta 16.6% en *Staphylococcus aureus* y una disminución de 19% a 16.6% en *Klebsiella pneumoniae*. Estos cambios en la distribución de estos dos últimos agentes no fueron estadísticamente significativos ($p>0.05$). Por otra parte, no se registraron aislamientos de *E. coli* en el segundo lapso, a diferencia del número de aislamientos positivos encontrados entre 1995 y 2000 (9.5%).

Con respecto a los microorganismos de la sepsis tardía, los agentes causales que predominaron, por orden de frecuencia, fueron: *Staphylococcus coagulasa negativa*, 47.4% (104 casos); *Candida sp.*, 11.9% (23 casos); *Staphylococcus*

aureus, 6.8% (13 casos); *Klebsiella pneumoniae*, 6.3% (12 casos); *Enterobacter cloacae*, 5.7% (11 casos); *Pseudomonas sp.*, 5.7 (11 casos) y *Enterococcus faecalis*, 4.7% (nueve casos). En esta presentación, se observó que la frecuencia de algunos de los aislamientos incrementó durante el segundo lapso como en el caso de *Staphylococcus aureus*, que aumentó de 4.6% a 9.6%; *Pseudomonas sp.*, de 4.6% a 7.8%; y *Enterococcus faecalis* de 2.8% a 7.2% (**Figura 2**). Sin embargo, dichos cambios no fueron estadísticamente significativos ($p>0.05$). En el caso de *Klebsiella pneumoniae*, se observó una disminución de 7.3% a 4.8%, sin significancia estadística ($p>0.05$). Es importante señalar que aunque *Candida sp.* se encontró entre los principales agentes causales en el primer lapso del periodo, su frecuencia no fue constante hasta el segundo lapso, ya que se registró una disminución que no fue estadísticamente significativa ($p>0.05$).

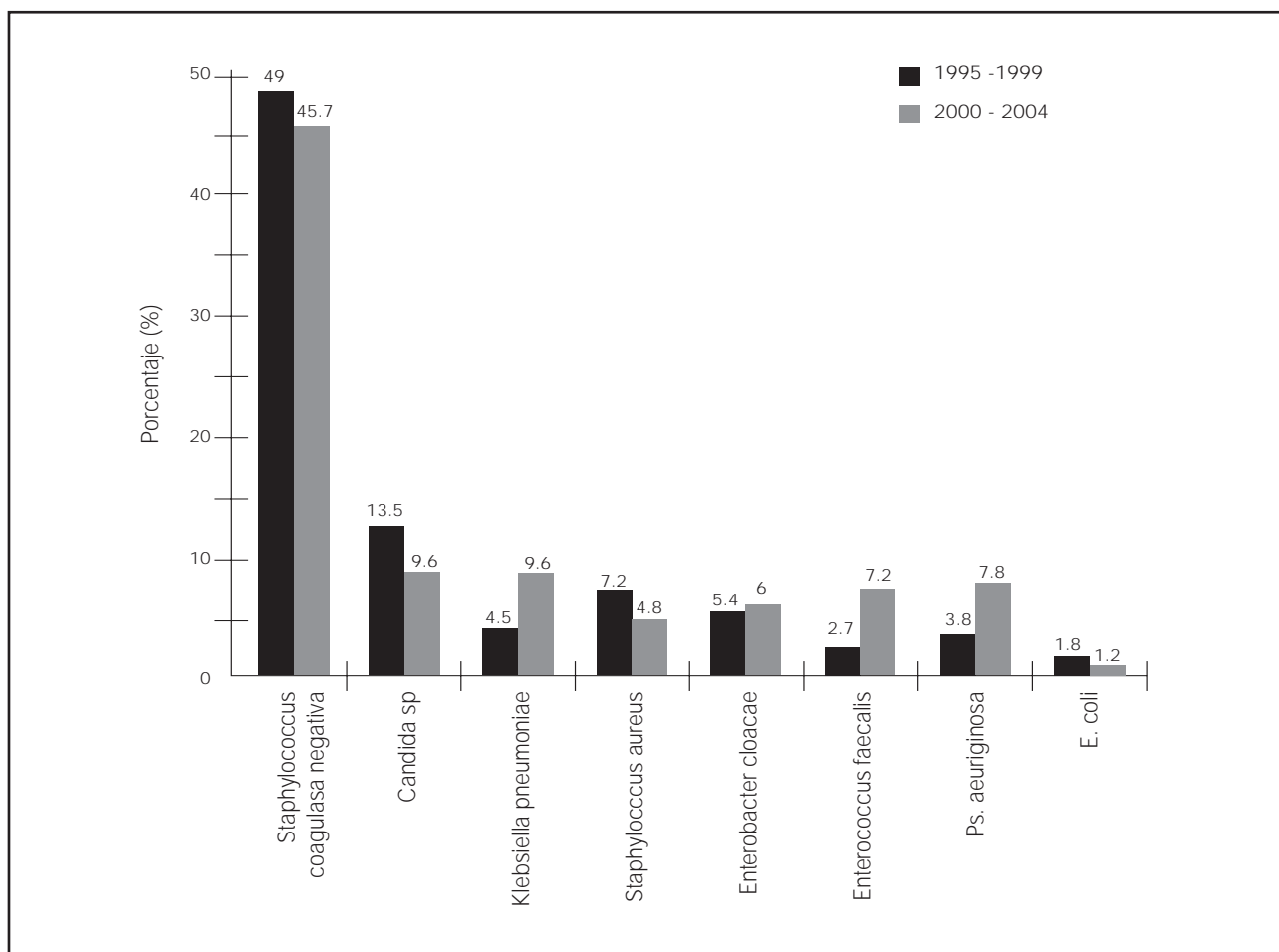


Figura 2. Frecuencia (%) de microorganismos más comunes aislados en sepsis tardía comparada entre los periodos de 1995-1999 y 2000-2004 del Hospital Infantil Privado.

En cuanto a los reportes de resistencia de los microorganismos a los antibióticos en los 10 años del estudio, se describe que *Staphylococcus aureus* (n=16) fue resistente 43% a cefalotina, 31% a dicloxacilina y 25% a ampicilina/sulbactam. En *Klebsiella pneumoniae* (n=17), la resistencia fue de 47% a amikacina, 18% a cefotaxima, 6% a ceftazidima, 5% a gentamicina y 100% a tobramicina. En *Enterobacter cloacae* (n=12), la resistencia a los antibióticos fue: 33% de los aislamientos a cefotaxima, 42% a gentamicina, 75% ceftriaxona, 90% a ceftazidima y 90% a amikacina. Por último, *Pseudomonas* sp. presentó resistencia a los antibióticos de 50% a amikacina, 42% a tobramicina, 16% a gentamicina y 16% a ceftazidima.

Discusión

Este estudio constituye una de las primeras investigaciones realizadas sobre sepsis neonatal en un centro pediátrico del sector privado en el sistema de salud de México. La sepsis es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad que afecta a la población neonatal. Esta infección conlleva, además, graves secuelas en diferentes órganos y particularmente en el sistema nervioso central de los recién nacidos. En el HIP, se proporciona atención neonatal en promedio a 180 pacientes al año. Según el reporte del último año del periodo de este estudio, la tasa de infección fue de 5.0 por 100 egresos de la UCN. Esta cifra es similar a lo publicado por otros reportes nacionales.^{11,15,16}

Durante el periodo del estudio (1995 a 2004), en menos de 20%, se identificó el agente causal en los hemocultivos de los pacientes con sepsis. Diversos estudios han encontrado que la confirmación bacteriológica se logra entre 15% y 19.19% de los casos.^{17,18} Esta situación hace más difícil para el clínico la selección del esquema de tratamiento empírico en aquellos pacientes con sospecha de infección.

La mayoría de los casos de sepsis neonatal ocurrieron en los pacientes del sexo masculino. Este dato fue similar a los resultados que datan desde hace 40 años. Otros autores encontraron que hasta 58.9% de las infecciones ocurren en pacientes del sexo masculino ($p<0.05$).⁸

En este reporte, la frecuencia de sepsis neonatal temprana fue de 12%. Esta baja frecuencia se atribuye, por un lado, a que el hospital no cuenta con un área de ginecoobstetricia, y por lo tanto, todos los recién nacidos que ingresan al área de cuidados neonatales provienen de otras unidades hospitalarias o de la comunidad, y por otro lado, el nivel socioeconómico de las madres, el cual les permite contar con un control prenatal apropiado y oportuno para detectar cualquier tipo de complicación obstétrica. En contraste, la sepsis tardía ocurrió en mayor pro-

porción (87.3%). Los pacientes hospitalizados en las UCN están expuestos a factores de riesgo bien identificados y consistentes para adquirir sepsis tardía como son: catéter venoso central,¹⁹⁻²² tiempo de inicio de la alimentación enteral,²³ bloqueadores de H2,²⁴⁻²⁶ necesarios para la vigilancia y el tratamiento de las enfermedades propias de la etapa neonatal. Entre los microorganismos aislados en los hemocultivos, *Staphylococcus* coagulasa negativa se identificó en casi la mitad de los mismos. *Staphylococcus epidermidis* conformó 86.7% de los agentes causales en la sepsis tardía. En otras instituciones, *Staphylococcus* coagulasa negativa y *S. aureus* han sido los principales agentes causales de la sepsis y particularmente, en la de inicio tardío.²⁷⁻²⁹ Según los reportes microbiológicos del hospital, *S. aureus* se aisló con mayor frecuencia en el segundo lapso; este incremento no fue significativo en el hospital. Sin embargo, la mayor sobrevivencia de los recién nacidos prematuros y de bajo peso al nacer, la estancia hospitalaria prolongada y la exposición a dispositivos intravasculares, así como el soporte nutricional ponen en riesgo a los pacientes a adquirir sepsis por *Staphylococcus epidermidis*.³⁰⁻³²

Por otro lado, *Candida* sp. se registró como una de las principales causas de sepsis tardía. Su distribución coincide con otros estudios, los cuales reportan frecuencias que varían desde 10 hasta 12% en las infecciones.³³⁻³⁵ La frecuencia observada en esta investigación se puede explicar porque una gran proporción de los pacientes de la UCN son recién nacidos prematuros y de bajo peso con inmadurez temporal inmunológica y neutropenia, así como por el uso de antibióticos de amplio espectro en los tratamientos empíricos, que ponen en riesgo a estos pacientes a adquirir la infección.³⁶⁻⁴⁰

Otros agentes que se aislaron en los casos de sepsis tardía en el hospital fueron: *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* y *Echerichia coli*. A diferencia de otro estudio, *Klebsiella pneumoniae* no se identificó como la principal causa de sepsis tardía en los pacientes de la unidad de cuidados intensivos del hospital.⁴¹

Por otra parte, se observó un incremento en el número de aislamientos tanto en *Enterococcus faecalis* como *Pseudomonas* sp. en los últimos cinco años del periodo. Es importante señalar que *Enterococcus* sp. puede ocasionar brotes epidémicos,^{42,43} así como transmitir plásmidos con genes de resistencia a otras bacterias causantes de infecciones graves (*Staphylococcus* sp). En el caso de *Pseudomonas* sp., se considera el principal agente causal de sepsis tardía fulminante en los neonatos.⁴⁴

En este estudio, la distribución de los microorganismos aislados en los hemocultivos de pacientes con sepsis varió entre 1995 a 1999 y 2000 a 2004 a pesar de no mostrar diferencias significativas. Revisiones históricas demostraron que los microorganismos responsables de sepsis neonatal cambian a través del

tiempo tal como ocurrió en el Hospital Infantil Privado durante el periodo del análisis.^{45,46} Asimismo, cambian por las diferentes áreas demográficas. En países industrializados como los Estados Unidos de Norteamérica, el microorganismo predominante en la sepsis neonatal temprana es *Streptococcus* del grupo del grupo B.⁴⁷ En contraste, en México y en otro país de Latinoamérica (Panamá), este microorganismo sólo se encuentra en 2% (18/804) de los casos con sepsis neonatal temprana.^{48,49}

En cuanto a la emergencia de cepas de resistencia específica o de multirresistencia, ésta se ha incrementado en fechas recientes en forma paulatina en las UCN. Esta situación se observó en los microorganismos identificados en los casos de sepsis neonatal. La resistencia de los antibióticos en los últimos años es un problema alarmante en hospitales de países con recursos limitados.⁵⁰⁻⁵³ Aproximadamente, 95% de los aislamientos de *Staphylococcus aureus* son productores de beta-lactamasas⁵⁴ y la mayoría de las cepas meticilino resistentes muestran un incremento en la resistencia intermedia a vancomicina, en los últimos años.⁵⁵ Cabe señalar que *Pseudomonas* sp. mostró una proporción baja de resistencia a gentamicina y ceftazidima atribuible, quizás, a la disminución de uso de estos antibióticos en los esquemas de tratamientos en los casos con sospecha de sepsis tardía.

En conclusión, la información que proporciona este estudio enfatiza la necesidad de llevar a cabo estudios locales de vigilancia microbiológica en los hospitales de nuestro país, con el propósito de identificar los agentes involucrados en las infecciones de los neonatos, reconocer las epidemias y monitorizar los cambios que ocurren a través del tiempo; los cuales influyen finalmente, en la elección de los tratamientos empíricos. Asimismo, la vigilancia continua de los esquemas de tratamiento permite disminuir el riesgo de brotes por bacterias resistentes, que contribuyen con la falla terapéutica de la sepsis neonatal en pacientes hospitalizados de las áreas de cuidados neonatales.

Referencias

1. Singh M, Narang A, Bhakoo ON. Evaluation of a sepsis screen in the diagnosis of neonatal sepsis. *Indian J Pediatr* 1987;24:39-43.
2. Palazzi DL, Klein JO, Baker CJ. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO. editors. *Infectious disease of the fetus and the newborn infant*. 6 ed. Philadelphia (PA): WB Saunders Company 2006:247-295.
3. Fernández ME. La quimioprofilaxis materna intraparto para la prevención de sepsis neonatal debe utilizarse ampliamente. *Revista Médica de Santiago* 1998;1:216-17.
4. Escobar GJ, Li D, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF, Verdi JE, et al. Neonatal sepsis workups in infants \geq 2000 grams at birth: A population-based study. *Pediatrics* 2000;106:256-263.
5. Segura CE, Arredondo GJ. Sepsis neonatal. In: Arredondo JI, Figueroa DR. editors. *Temas actuales en infectología*. México DF: Intersistemas 2000:323-335.
6. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-five of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics* 2005;116(3):595-602.
7. Mustafa NM, McCracken JH Jr. Perinatal Bacterial Disease In: Feigin RD, Cherry JD. editors. *Textbook infectious disease*. Philadelphia: WB Saunders Company 1992: 891-924.
8. Jiang JH, Chiu NCh, Huang FY, Kao HA, Hsu ChH, Hung HY et al. Neonatal sepsis in the neonatal intensive care unit: characteristics of early versus late onset. *J Microbiol Immunol Infect* 2004;37:301-306.
9. Bell Y, Barton M, Thame M, Nicholson A, Trotman H. Neonatal sepsis in Jamaican neonates *Ann Trop Paediatr* 2005 Dec;25(4):293-6.
10. Sáez LX. Sepsis y choque séptico. In: González SN, Saltigeral SP. editors. *Infectología Neonatal*. 1a. Ed, México: Trillas 1997: 29-45.
11. Moreno MT, Vargas S, Poveda R, Saez-Llorens X. Neonatal Sepsis and meningitis in a developing Latin American country. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:516-20.
12. Saltigeral P, Fernández E, Macías M, Rodríguez MA, González N. "Sepsis Neonatal: correlación entre antecedentes perinatales y agentes causales". *Rev Enf Infecc Pediatr* 1993;6:51.
13. Polin RA, St Geme JW 3rd. Neonatal Sepsis. *Adv Pediatr Infect Dis* 1992;7:25-61.
14. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacterial that grow aerobically. 3er ed. Approved standard M7-A3. National Committee for Clinical Laboratory Standard, Villanova, Pa 1994.
15. Zamora-Castorena S, Murguía de Sierra MT. Cinco años de experiencia con sepsis neonatal en un centro pediátrico. *Rev Invest Clin* 1998;50:463-70.
16. López-Candiani C, Rodríguez-Weber MA, Valencia-Salazar G, Adame-Avila B, Salinas-Salinas E. Aislamiento bacteriológico en neonatos con datos clínicos de sepsis en un hospital pediátrico. *Rev Enf Infecc Pediatr* 2001;XIV(55):78-84.
17. Vargas AO, Escobedo ECH, Mercado AA. Epidemiología de las bacteremias en una unidad de cuidados intensivo neonatal. *Bol Med Hosp Inf Méx* 1985;42:306-308.
18. Martínez AJ, Ramírez JM, Santos JI. Sepsis Neonatal. Experiencia 1980-1985 del Hospital Infantil de México. *Bol Med Hosp Inf Méx* 1988;46:77-78.
19. Macías AE, Bruckner DA, Hindler JA, Muñoz JM, Medina H, Hernández I, et al. Parenteral infusions as culture media from a viewpoint of nosocomial bacteremia. *Rev Invest Clin* 2000;106:1387-1390.
20. Donowitz LG, Haley CE, Gregory WW, Wenzel RP. Neonatal intensive care unit bacteremia: emergence of gram-positive bacteria as major pathogens. *Am J Infect Control*. 1987;15(4):141-17.
21. Freeman J, Goldmann DA, Smith NE, Sidebottom DG, Epstein MF, Platt R. Association of intravenous lipid emulsion and coagulase negative staphylococcal bacteremia in neonatal intensive care units. *N Engl J Med* 1990;323:301-08.
22. Chathas MK, Paton JB, Fisher DE. Percutaneous central venous catheterization. Three years' experience in a neonatal intensive care unit. *Am J Dis Child* 1990;144:1246-1250.
23. Flidel-Rimon O, Friedman S, Lev E, Juster-Reicher A, Amitay M, Shinwill ES. Early enteral feeding and nosocomial sepsis in very low birth-weight infants. *Arch Dis Fetal Neonatal* Ed. 2004;89(4):F289-F92.
24. Beck-Sague CM, Azimi P, Fonseca SN, Baltimore RS, Powell DA, Bland LA, et al. Bloodstream infections in neonatal intensive care unit patients: results of a multicenter study. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:1110-1116.
25. Saiman L, Ludington E, Dawson JD, Patterson JE, Rangel-Frausto S,

Wiblin, RT, et al. Risk Factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:1119-1124.

26. Graham PL 3rd, Morel AS, Zhou J, Wu F, Della-Latta P, Rubenstein D, et al. Epidemiology of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in the neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:677-82.

27. Garcia-Prats JA, Cooper TR, Schneider VF, Satger CE. Rapid detection of microorganisms in blood cultures of newborn infants utilizing an automated blood culture system. *Pediatrics* 2000;105(3 Pt 1):523-27.

28. Rodríguez CJ, Fraga JM, García RC, Fernández LJ, Martínez SI. Sepsis neonatal: indicadores epidemiológicos en relación con el peso del recién nacido y el tiempo de hospitalización. *An Esp Pediatr* 1998;48:401-08.

29. Ander SK, Mustafa S, Pariyani S, Ashraf S, Taufiq KM. Neonatal sepsis: An etiology study. *J Pak Med Assoc* 2000;50(3):91-4.

30. Solórzano-Santos F, Miranda-Navales MG, Leños-Miranda B, Fajardo-Gutiérrez A, Díaz-Ponce H. Factores de riesgo para sepsis en pacientes pediátricos con infección por *Staphylococcus coagulans* negativa. *Bol Med Hosp Infant Méx* 1994;51:384-88.

31. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, et al. Late onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996;129:63-71.

32. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110:285-91.

33. Ronnestad A, Abrahamsen TG, Medbo S, Reigstad H, Lossius K, Kaaresen PI, et al. Late-onset septicemia in a Norwegian national cohort of extremely premature infants receiving very early full human milk feeding. *Pediatrics* 2005;115:269-76.

34. Stoll BJ, Hansen N. Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network. *Semin Perinatol* 2003;27:293-301.

35. Polin RA. "The ins and outs" of neonatal sepsis. *J Pediatr* 2003;143:3-4.

36. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel-Frausto S, Wiblin R, Dawson J, et al. Risk Factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:319-24.

37. Feja KN, Wu F, Roberts K, Loughrey M, Nesin M, Larson E, et al. Risk factors for candidemia in critical ill infants: a matched case-control study. *J Pediatr* 2005;147:156-61.

38. Gordon DL, Hostetter MK. Complement and host defense against microorganisms. *Pathology* 1986;18:365-75.

39. al-Mulla ZS, Christensen RD. Neutropenia in the neonate. *Clin Perinatol* 1995;22:711-39.

40. Kennedy MJ, Volz PA. Effect of various antibiotics on gastrointestinal colonization or dissemination by *Candida albicans*. *Sabourabia* 1985;265-73.

41. Mancilla J y Sánchez L. Septicemia neonatal: diferencia entre recién nacido de término y pretérmino. *Bol Med Hosp Infantil Mex* 1990;37:227-33.

42. Coudron PE, Mayhall CG, Facklam RR, Spadora AC, Lamb VA, Lybrand MR, et al. *Streptococcus faecium* outbreak in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol* 1984;100:4-48.

43. Luginbuhl LM, Rotbart HA, Facklam RR, Roe MH, Elliot JA. Neonatal enterococcal sepsis: case-control study and description of an outbreak. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:1022-26.

44. Surka AE, Buescher ES, Karlowicz MG. Fulminant late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Res [Abstract]* 1999;45(4):274A.

45. Bennet R, Eriksson M, Melen B, Zetterstrom R. Changes in the incidence and spectrum of neonatal septicemia during of a fifteen-year period. *Acta Paediatr Scand* 1985;74(5):687-90.

46. Gladstone IM, Ehrenkranz RA, Edberg SC, Baltimore RS. A ten year review of neonatal sepsis and comparison with the previous fifty-year experience. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:819-825.

47. Moore MR, Schrag SJ, Schuchat A. Effects of intrapartum antimicrobial prophylaxis for prevention of group-B-streptococcal disease on the incidence and ecology of early-onset neonatal sepsis. *Lancet Infect Dis* 2003;3:201-13.

48. Solorzano-Santos F, Diaz-Ramos RD, Arredondo-García JL. Diseases caused by group B *Streptococcus* in Mexico. *Letter. Pediatr Infect Dis J* 1990;9:66.

49. Moreno MT, Vargas S, Poveda R, Saes-Llorens X. Neonatal sepsis and meningitis in a developing Latin American country. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:516-20.

50. Leibovitz E, Flidel-Rimon O, Juster-Reicher A, Amitay M, Miskin A, Barak Y, et al. Sepsis at a neonatal intensive care unit: a four retrospective study (1989-1992). *Isr J Med Sci* 1997;33:734-38.

51. Ako-Nai AK, Adejuyigbe EA, Ajayi FM, Onipede AO. The bacteriology of neonatal septicaemia in Ile-Ife, Nigeria. *J Trop Pediatr* 1999;45:146-51.

52. Duke T, Michael A. Increase in sepsis due to multi-resistant enteric gram-negative bacilli in Papua New Guinea. *Lancet* 1999;353:2210-1.

53. Bhutta ZA. Enterobacter sepsis in the newborn-a growing problem in Karachi. *J Hosp Infect* 1996;34:211-16.

54. Hiramatsu K, Cui L, Kuroda M, Ito T. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol* 2001;9:486-93.

55. Srinivasan A, Dick JD, Perl TM. Vancomycin resistance in *Staphylococci*. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:430-8.