

# Tratamiento empírico para infecciones bacterianas neonatales no nosocomiales: Evaluación de los esquemas antibióticos

Luís Alfonso Mendoza Tascón\*, Miguel Ángel Osorio Ruíz\*\*, Claudia Milena Henao Rodas\*\*\*, Martha D Arias Guatibonza\*\*\*\*, Laura Isabel Mendoza Tascón\*\*\*\*\*

\*Pediatra Neonatólogo, MSc. Epidemiología, Universidad del Valle. Coordinador Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Fundación Hospital San José de Buga, Colombia. Neonatólogo Clínica Cali Saludcoop, Cali. Docente de Neonatología y Epidemiología, Unidad Central del Valle, Tuluá, Colombia.

\*\*Pediatra Neonatólogo. Profesor, Universidad del Valle. Cali, Colombia.

\*\*\*Bacterióloga y Laboratorista clínico, Microbióloga, Universidad Católica de Manizales, Comité de Infecciones, Fundación Hospital San José de Buga, Colombia.

\*\*\*\*Pediatra. Comfenalco. Fundación Hospital San José de Buga, Colombia.

\*\*\*\*\*Estudiante de medicina, Unidad Central del Valle, Colombia.

## RESUMEN

**Introducción:** La sepsis neonatal causa importante morbi-mortalidad neonatal y la resistencia a antibióticos hoy día es un problema de salud pública. **Objetivo:** Conocer los patrones de susceptibilidad antimicrobiana y evaluar los esquemas antibióticos empleados en infecciones bacterianas no nosocomiales en la UCI neonatal de la Fundación Hospital San José de Buga, Colombia, entre 2006-2011. **Pacientes y métodos:** Estudio descriptivo que evaluó la *susceptible* bacteriana a esquema antibióticos empíricos, empleándose Stata®11.0 para el análisis. **Resultados:** Se incluyó 100 neonatos y 100 aislamientos. En bacterias Gram (+) y la mejor susceptibilidad fue para cefazolina (88,9%; IC95%:65,3-98,6%) y en bacterias Gram (-) amikacina (94,1%; IC95%:85,6-98,4%) y cefepime (89,1%; IC95%:80,6-97,5%). Para todas las bacterias, los esquemas ampicilina-amikacina (93,8%; IC95%:86-97,9%) y cefazolina-amikacina (85,1%; IC95%:76,4-93,9%), fueron los de mejor rendimiento. **Conclusiones:** Los esquemas empíricos empleados actualmente, están lejos de ser los ideales. Deben evaluarse nuevos esquemas como ampicilina-amikacina y cefazolina-amikacina en infecciones bacterianas no meníngeas, manteniendo ampicilina-cefotaxime para meningitis.

**Palabras claves:** Susceptibilidad, antibiótico, bacteria Gram positiva, bacteria Gram negativa.

## Empirical therapy for neonatal bacterial non-nosocomial: Evaluation of antibiotic regimens

## ABSTRACT

**Background:** Neonatal sepsis causes significant morbidity and neonatal mortality and antibiotic resistance now a day is a public health problem. **Objective:** To determine the antimicrobial susceptibility patterns and assess antibiotic regimens used in non-nosocomial bacterial infections in the neonatal ICU Foundation Hospital San Jose de Buga, Colombia, between 2006-2011. **Patients and methods:** A descriptive study evaluated the bacterial *susceptible* to empirical antibiotic scheme, employing Stata ® 11.0 for analysis. **Results:** We included 100 infants and 100 isolates. Among Gram (+) the best susceptibility was for cefazolin (88.9%; 95%CI:65.3-98.6%) and Gram (-) amikacin (94.1%; 95%CI:85.6-98.4%) and cefepime (89.1%; 95%CI:80.6-97.5%). For all bacteria, ampicillin-amikacin schemes (93.8%; 95%CI:86-97.9%) and cefazolin-amikacin (85.1%; 95%CI:76.4-93.9%) were the best performance. **Conclusions:** The empirical schemes currently employed, are far from ideal. New schemes should be evaluated as ampicillin-amikacin and cefazolin-amikacin non-meningeal bacterial infections, keeping ampicillin-cefotaxime for meningitis.

**Keywords:** Susceptibility, antibiotic, Gram positive, Gram negative bacteria.

## Introducción

La sepsis neonatal se ha constituido en una causa importante de morbi-mortalidad en las unidades de cuidados intensivos neonatales<sup>1-6</sup>. Cada unidad neonatal debe tener establecidas las guías para el tratamiento empírico con antibióticos de infecciones bacterianas, cuyo retiro o

continuidad depende de los informes microbiológicos y los patrones de susceptibilidad bacteriana. La resistencia a los antibióticos es un problema de salud pública, por lo que se hace necesario conocer la epidemiología local y los mecanismos de resistencia que permitan elaborar estrategias para contrarrestar el aumento en la resistencia

microbiana, pero también para enfrentar empíricamente estas infecciones.

Teniendo en cuenta el riesgo significativo de infección para el feto y el neonato, la terapia antimicrobiana empírica se emplea comúnmente. De manera igualmente frecuente y prolongada, hay exposición a antibióticos postnatalmente, lo que se asocia a aumento de la resistencia antimicrobiana en la unidad neonatal. Otro problema es la colonización neonatal por bacterias resistentes, que posteriormente dan lugar a infecciones en los neonatos hospitalizados. Se ha informado que 2 - 4% de los neonatos que reciben antibióticos empíricos desarrollan infecciones probadas<sup>7,8</sup>. Por otro lado la interpretación de los parámetros clínicos y de laboratorio en general, es de poca ayuda para distinguir entre los pacientes infectados con microorganismos resistentes a los antibióticos y los susceptibles. Sumado a esto, como mencionamos previamente, los resultados de los cultivos tardan más de 24 - 72 horas en ser informados<sup>9,10</sup>.

Los objetivos de este estudio fueron conocer los patrones de resistencia bacteriana y evaluar los esquemas antibióticos empleados en infecciones bacterianas no nosocomiales en la unidad de cuidados intensivos de la Fundación Hospital San José de Buga entre los años 2006 y 2011.

### Pacientes y Métodos

Los datos fueron extraídos de la base de datos Labpro del equipo de microbiología Microscan de la casa comercial Rochem Biocare y son traducidos con el programa de vigilancia desarrollado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos, denominado WHONET<sup>11,12</sup> y de una base de datos que se lleva continua y prospectivamente desde 2005 en la unidad de cuidados intensivos neonatales, donde se registran todos los datos (entre ellos aislamientos bacterianos, concentraciones inhibitorias mínimas [MIC], tanto para infecciones nosocomiales como no nosocomiales).

Se definió bacteremia, meningitis e infección de vías urinarias neonatal al aislamiento de un germen habitualmente infectante de sangre, líquido cefalorraquídeo u orina (por punción suprapúbica cualquier cantidad de colonias y para sondaje vesical más de 50.000 UFC/mL) entre los primeros 30 días de vida o a las primeras 44 semanas de edad gestacional corregida si se tratase de un neonato prematuro. Para el caso de los gérmenes no habituales como *Staphylococcus coagulasa* negativo se requiere como mínimo el aislamiento en dos hemocultivos tomados con 20 minutos de diferencia. La definición de infección bac-

teriana temprana fue aquella ocurrida en las primeras 72 horas de vida y la de aparición tardía a la que se presentaba después de este periodo de tiempo.

Las características demográficas incluyeron el sexo, edad al ingreso, edad gestacional y peso al nacer, vía de ingreso al hospital y a la unidad neonatal, fecha de ingreso del neonato, diagnósticos, fecha de la muestra, microorganismo aislado, patrón de susceptibilidad antimicrobiana. Los reportes para la misma cepa en el mismo neonato obtenidos en diferentes tipos de líquidos estériles fueron retirados. Los microorganismos fueron agrupados en Gram (-) y Gram (+), así como la infección fue considerada temprana o tardía. Para el análisis, las Bacterias Gram (+) de varias especies como *Staphylococcus coagulasa* negativos y *Streptococcus* sp. (*Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus* del Grupo A, y Grupo D, *Streptococcus pneumoniae*, otros *Streptococcus* sp.) fueron agrupadas, analizando por separados al *Staphylococcus aureus* y agrupando a otros Gram (+) como *Enterococcus* sp. y *Listeria monocytogenes*. Los gérmenes Gram (-) se analizaron según el aislamiento como *Escherichia* sp. (*Escherichia coli* y *Escherichia fergusonii*), *Klebsiellas* sp. (*Klebsiella pneumoniae* y *oxytoca*), *Enterobacter* sp., *Morganella* sp., *Kluyvera* spp., *Citrobacter* sp., *Pantoea* sp., *Proteus* sp., *Salmonella* sp., *Serratia* sp., *Yersinia enterocolitica*, *Pseudomonas* sp., *Corynebacterium* sp. y *Acinetobacter* sp.

El análisis incluyó grupos de patógenos de acuerdo a su frecuencia, analizándose la susceptibilidad a los antimicrobianos o las combinaciones empíricas que se emplean actualmente en el servicio ante la sospecha de una infección bacteriana. Las bacterias fueron consideradas sensibles si estas presentaban susceptibilidad a alguno o todos los antibióticos empleados en el esquema empírico. Los datos fueron traducidos y analizados en el Programa WHONET, en una base de datos de Microsoft Office Excel 2007 y analizados con el paquete estadístico Stata® 11.0. Las variables continuas se evaluaron empleando la prueba t-test no pareado o Wilcoxon rank-sum (Prueba de Mann-Whitney) de acuerdo a su distribución. Las variables categóricas como la susceptibilidad antimicrobiana se expresaron en frecuencias y proporciones.

### Resultados

Este trabajo incluyó a 100 neonatos y 100 aislamientos bacterianos. El promedio de edad al ingreso fue 9 días. El 38% fueron infecciones bacterianas tempranas, el 62% tardías, mientras el 74% fueron hombres. El peso al nacer

tuvo un promedio de 2.905 g y la edad gestacional al nacer una media de 38 semanas.

Los diagnósticos de infección bacteriana grave (IBG) en estos neonatos fueron infección de vías urinarias 51%, sepsis 37%, meningitis 7%, sepsis + meningitis 3% y urosepsis 2%.

Entre los microorganismos aislados, 26% fueron Gram (+) y 74% Gram (-). Entre los principales aislamientos están *Escherichia coli* 38%, *Klebsiella pneumoniae* 12% y *Streptococcus agalactiae* 10%, (Tabla 1).

En las infecciones bacterianas tempranas ( $\leq 72$  horas), hubo 66,7% bacterias Gram (-) y 33,3% Gram (+), *Escherichia coli* con 27,3%, *Streptococcus agalactiae* 15,2%, *Klebsiella pneumoniae* 12,1%, *Enterobacter cloacae* 9,1%, *Listeria monocytogenes* y *Enterobacter agglomerans* con 6,1% las más frecuentes.

El 78,6% (IC 95%: 59-91,7%) de las bacterias en sepsis temprana son susceptibles al esquema ampicilina + gentamicina, el 92,9% (IC 95%: 76,5-99,1%) a ampicilina + amikacina, el 78,6% (IC 95%: 59-91,7%) a ampicilina + cefotaxime, el 84% (IC 95%: 63,9-95,5%) a cefazolina + gentamicina y el 95,8% (IC 95%: 78,9-99,9%) susceptibles al esquema cefazolina + amikacina. En las infecciones bacterianas tardías ( $> 72$  horas), hubo 78,1% Gram (-) y 21,9% Gram (+). Entre estos la *Escherichia coli* 40,7%, *Klebsiella pneumoniae* 14,8%, *Streptococcus agalactiae* 7,4%, *Enterococcus faecalis* 3,7% y *Staphylococcus aureus* 3,7% fueron los más frecuentes.

El 76% (IC 95%: 63,2-88,8%) de las bacterias en infecciones bacterianas tardías son susceptibles al esquema ampicilina + gentamicina, el 92% (IC 95%: 80,8-97,8%) a ampicilina + amikacina, el 82,6% (IC 95%: 70,6-94,6%) a ampicilina + cefotaxime, el 87,2% (IC 95%: 76,6-97,8%) a cefazolina + gentamicina y el 95,8% (IC 95%: 89,3-99,9%) son susceptibles al esquema cefazolina + amikacina.

Entre las infecciones tardías hubo 6 infecciones por *Staphylococcus* sp. (5 por *Staphylococcus aureus* y 1 por *S. epidermidis*), 5 de 6 fueron susceptibles a los esquemas oxacilina - gentamicina y oxacilina - amikacina (83,3%; IC 95%: 35,9-99,6%), siendo uno de los *Staphylococcus aureus* resistente.

### Patrón de susceptibilidad antimicrobiana

**Bacterias Gram (+):** Entre todos los aislamientos bacterianos hubo 26% Gram (+), entre los cuales las principales

fueron *Streptococcus* sp. 53,8%, *Staphylococcus* sp. 23,1%, *Listeria Monocytógenes* 15,4% y *Enterococcus faecalis* 7,7%, productores de sepsis 65,4%, meningitis 23,1%, infección de vías urinarias 7,7% y sepsis + meningitis 3,8%. La Tabla 2, muestra los patrones de susceptibilidad para bacterias Gram (+).

***Streptococcus* sp.:** Entre las 26 Gram (+), se aisló el 53,8% *Streptococcus* sp., entre los cuales el 71,4% fue de *Streptococcus agalactiae*, y el 14,3% *Streptococcus* del grupo viridans, *Streptococcus sanguis* y *Streptococcus pneumoniae* 7,1%. En cuanto a los sitios de aislamiento tenemos que, de líquido cefalorraquídeo se aislaron 35,7% *Streptococcus* sp., *Streptococcus agalactiae* 14,3%, *Streptococcus* del grupo viridans 14,3% y 7,1% *Streptococcus sanguis*. De sangre se aisló 64,3% *Streptococcus* sp., 57,1% fueron *Streptococcus agalactiae* y 7,1% *Streptococcus pneumoniae*.

La totalidad (n: 10) (100%; IC 95%: 69,1-100%) de *Streptococcus* sp. fueron susceptibles a la penicilina y oxacilina. Hubo 8 de 9 (88,9%; IC 95%: 51,7-99,7%) aislamientos

**Tabla 1. Aislamientos bacterianos.**

Microorganismo	N	%
<i>Escherichia coli</i>	38	38
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12	12
<i>Streptococcus agalactiae</i>	10	10
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	5
<i>Enterobacter cloacae</i>	4	4
<i>Listeria monocytogenes</i>	4	4
<i>Enterobacter agglomerans</i> grupo	3	3
<i>Serratia marcescens</i>	3	3
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	2
<i>Klebsiella ozaenae</i>	2	2
<i>Streptococcus</i> grupo viridans	2	2
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> sub	1	1
<i>Citrobacter amalonaticus</i>	1	1
<i>Citrobacter freundii</i> complex	1	1
<i>Escherichia fergusonii</i>	1	1
<i>Enterobacter brevis</i>	1	1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL	1	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1
<i>Proteus penneri</i>	1	1
<i>Ps. Fluorescens</i> /Putida	1	1
<i>Serratia</i> especies	1	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1
<i>Streptococcus sanguis</i>	1	1
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

susceptibles a la ampicilina, 6 de 9 (66,7%; IC 95%: 29,9-92,5%) a la amoxicilina/ácido clavulánico, 7 de 7 (100%; IC 95%: 59-100%) susceptibles a la cefazolina y cefotaxime. Se halló 7 de 9 (77,8%; IC 95%: 40-97,2%) susceptibles a eritromicina y 8 de 9 (88,9%; IC 95%: 51,7-99,7%) susceptibles a la clindamicina.

***Staphylococcus aureus y epidermidis:*** Se aislaron 5 *Staphylococcus aureus*, 80% en sangre y 20% en líquido cefalorraquídeo. Entre los 5 aislamientos, 2 (40%; IC 95%: 5,3-85,3%) fueron susceptibles a la clindamicina, 2 (40%; IC 95%: 5,3-85,3%) a penicilina cristalina y ampicilina, 3 (60%; IC 95%: 14,7-94,7%) a oxacilina, 3 (60%; IC 95%: 14,7-94,7%) a amoxicilina/ácido clavulánico, 3 (60%; IC 95%: 14,7-94,7%) a gentamicina, 4 (80%; IC 95%: 28,3-99,5%) a cefazolina, 5 (100%; IC 95%: 47,8-100%) a ciprofloxacina, levofloxacina, rifampicina, vancomicina y linezolid. Hubo aislamiento de un *Staphylococcus epidermidis* en sangre de un neonato séptico en dos hemocultivos, susceptible a vancomicina, rifampicina, clindamicina, trimetoprim sulfá y linezolid, pero resistente a penicilina.

***Listeria monocytógenes y Enterococcus faecalis:*** Hubo 4 aislamientos de *Listeria monocytógenes*, 75% en sangre y 25% en sangre y líquido cefalorraquídeo. El 100% de los aislamientos fueron susceptibles a la ampicilina. Se encontraron 2 *Enterococcus faecalis* en orina de dos neonatos con infección de vías urinarias, susceptibles a ampicilina, amoxicilina/ácido clavulánico y eritromicina. Se halló susceptibilidad 100% a amikacina, pero resistencia 100% a gentamicina.

**Bacterias Gram (-):** Se aislaron 74 bacterias Gram (-), siendo los principales la *Escherichia* sp. 52,7% (*Escherichia coli* 38 y *Escherichia fergusonii* 1) y la *Klebsiella* sp. 21,6% (*Klebsiella pneumoniae* 13, *Klebsiella ozaenae* 2 y *Klebsiella oxytoca* 1). La Tabla 2 muestra los patrones de susceptibilidad para los diferentes esquemas antibióticos en bacterias Gram (-).

***Escherichia* sp.:** Se aislaron 39 *Escherichia* sp., de orina 66,7%, sangre 23,1%, sangre y orina 5,1%, sangre y líquido cefalorraquídeo 2,6%.

Se halló que 14 de las 38 (36,8%; IC 95%: 20,2-53,5%) cepas de *Escherichia* sp. fueron susceptibles a ampicilina, 18 de 21 (85,7%; IC 95%: 63,6-96,9%) a amoxicilina/ácido clavulánico, 6 de 7 (85,7%; IC 95%: 42,1-99,6%) a ticarcilina, 3 de 8 (37,5%; IC 95%: 8,5-75,5%) a piperacilina, 33 de 36 (91,7%; IC 95%: 77,5-98,3%) a piperacilina/Tazobactam, 25 de 31 (80,6%; IC 95%: 62,5-92,5%) a

cefazolina, 32 de 38 (84,2%; IC 95%: 71,3-97,1%) a cefuroxima, 29 de 34 (85,3%; IC 95%: 68,9-95%) a cefotaxime, 30 de 34 (88,2%; IC 95%: 72,5-96,7%) a ceftazidima, 27 de 32 (84,4%; IC 95%: 67,2-94,7%) a ceftriaxona, 30 de 33 (90,9%; IC 95%: 75,7-98,1%) a cefepime, 35 de 37 (97,2%; IC 95%: 81,8-99,3%) a imipenem, 23 de 23 (100%; IC 95%: 85,2-100%) a ertapenem y 23 de 24 (95,8%; IC 95%: 78,9-99,9%) susceptibles a meropenem. Se encontró que 25 de 37 (67,6%; IC 95%: 51,1-84%) de las cepas de *Escherichia* sp. fueron susceptibles a gentamicina y 34 de 35 (97,1%; IC 95%: 85,1-99,9%) a amikacina.

***Klebsiella* sp.:** Se aislaron 16 *Klebsiella* sp., 81,3% de orina y 18,7% de sangre. Se halló 1 de 16 (6,2%; IC 95%: 0,1-30,2%) cepas susceptibles a ampicilina, 9 de 11 (81,8%; IC 95%: 48,2-97,7%) a amoxicilina/ácido clavulánico, 5 de 7 (71,4%; IC 95%: 29-96,3%) a piperacilina, 15 de 16 (93,7%; IC 95%: 69,8-99,8%) a piperacilina/tazobactam, 12 de 15 (80%; IC 95%: 51,9-95,7%) a cefazolina, 14 de 16 (87,5%; IC 95%: 61,6-98,4%) a cefuroxima, 15 de 16 (93,7%; IC 95%: 69,8-99,8%) a cefotaxime, 12 de 14 (85,7%; IC 95%: 57,2-98,2%) a ceftazidima, 15 de 16 (93,7%; IC 95%: 69,8-99,8%) a ceftriaxona, 16 de 16 (100%; IC 95%: 79,4-100%) a cefepime, 15 de 16 (93,7%; IC 95%: 69,8-99,8%) a imipenem, 10 de 10 (100%; IC 95%: 69,1-100%) a ertapenem y 10 de 11 (90,9%; IC 95%: 58,7-99,8%) susceptibles a meropenem. Se encontró que 14 de 16 (87,5%; IC 95%: 61,6-98,4%) de las cepas de *Klebsiella* sp. fueron susceptibles a gentamicina y 15 de 16 (93,7%; IC 95%: 69,8-99,8%) a amikacina.

**Otros Gram (-):** Se aislaron otros 15 Gram (-), *Enterobacter* sp. 8 (*Enterobacter cloacae* 5,4%; *Enterobacter agglomerans* 4%; y *Enterobacter aerógenes* 1,3%), *Citrobacter* sp. 2,7%, *Proteus* sp. 2,7%, *Pseudomona fluorescens/putida* 1,3% y *Achromobacter xylosoxidans* 1,3%. De orina se hicieron 9 (60%) aislamientos, 5 (33,3%) en sangre y 1 (6,7%) en sangre y líquido cefalorraquídeo. Se halló 1 de 12 (8,3%; IC 95%: 0,2-38,5%) de las cepas de otros Gram (-) susceptibles a ampicilina, ninguna de 5 (0%; IC 95%: 0-52,2%) susceptible a amoxicilina/ácido clavulánico, 8 de 8 (100%; IC 95%: 63-100%) susceptibles a ticarcilina, 1 de 2 (50%; IC 95%: 1,2-98,7%) a piperacilina, 10 de 13 (76,9%; IC 95%: 46,2-95%) a piperacilina/tazobactam, 2 de 11 (18,2%; IC 95%: 2,3-51,8%) a cefazolina, 6 de 13 (46,1%; IC 95%: 19,2-74,9%) a cefuroxima, 7 de 11 (63,4%; IC 95%: 30,8-89,1%) a cefotaxime, 9 de 11 (81,8%; IC 95%: 48,2-97,7%) a ceftazidima, 7 de 10 (70%; IC 95%: 34,5-93,3%) a ceftriaxona, 10 de 11 (90,9%; IC 95%: 58,7-99,8%) a cefepime, 13 de 13 (100%; IC 95%: 75,3-100%) a imipenem, 7 de 7 (100%; IC 95%: 59-100%) a ertapenem y

**Tabla 2. Patrón de susceptibilidad antimicrobiana según tipo de bacteria y esquema antibiótico.**

Esquema antibiótico	Gram (-) susceptibles / tamizados	Susceptibilidad % (IC 95%)	Gram (+) susceptibles / tamizados	Susceptibilidad % (IC 95%)
Ampicilina-gentamicina	49/71	69% (57,6%-80,5%)	14/15	93,3% (68%-99,8%)
Ampicilina-amikacina	66/70	94,3% (86%-98,4%)	17/21	93,8% (69,8%-99,8%)
Ampicilina-cefotaxime	54/69	78,3% (67,8%-88,7%)	14/14	100% (76,8%-100%)
Penicilina-gentamicina	50/71	70,4% (59,1%-81,7%)	20/22	100% (79,4%-100%)
Penicilina-amikacina	64/68	94,1% (85,6%-98,4%)	17/21	100% (78,2%-94,6%)
Cefazolina-gentamicina	57/67	85,1% (75,8%-94,4%)	16/18	88,9% (65,3%-98,6%)
Cefazolina-amikacina	66/68	97,1% (89,8%-99,6%)	18/18	100% (81,5%-100%)
Oxacilina-gentamicina	49/70	70% (58,6%-81,4%)	18/21	85,7% (63,7%-97%)
Oxacilina-amikacina	64/68	94,1% (85,6%-98,4%)	18/22	81,8% (59,7%-94,8%)

8 de 8 (100%; IC 95%: 63-100%) susceptibles a meropenem. Se encontró que 9 de 13 (69,2%; IC 95%: 38,6-90,9%) de otros Gram (-) fueron susceptibles a gentamicina y 11 de 13 (84,6%; IC 95%: 31,6-86,1%) a amikacina.

#### **Evaluación de los esquemas antimicrobianos empíricos:**

Al evaluar los diferentes esquemas antibióticos empíricos para las infecciones bacterianas no nosocomiales, encontramos que para el esquema cefazolina – amikacina 84 de 86 (97,7%; IC 95%: 91,8-99,7%) bacterias muestran susceptibilidad, para ampicilina – amikacina 83 de 91 (91,2%; IC 95%: 84,8-97,6%) y penicilina – amikacina 81 de 89 (91%; IC 95%: 84,5-97,5%), por lo que fueron los que mejor rendimiento tuvieron, mientras el esquema empírico actualmente empleado para sepsis, infección urinaria y neumonía es la ampicilina–gentamicina 68 de 91 bacterias (74,7%; IC 95%: 65,2-84,2%) muestran susceptibilidad, y los esquemas oxacilina – gentamicina y oxacilina – amikacina empleados para infecciones ocasionadas por *Staphylococcus* sp. incluyendo las de piel y tejidos blandos, 4 de 6 (66,7%; IC 95%: 22,3-95,7%) bacterias mostraron susceptibilidad, indicando un mal rendimiento, siendo superado por los esquemas cefazolina – gentamicina y cefazolina – amikacina (83,3%; IC 95%: 35,9-99,6%). El esquema empírico ampicilina – cefotaxime empleado en meningitis, en 6 de 7 aislamientos (85,7%; IC 95%: 42,1-99,6%) mostraron susceptibilidad. Las Tablas 3 y 4 muestran los diferentes patrones de susceptibilidad antibiótica para las diferentes bacterias.

Se halló que el esquema ampicilina-amikacina es superior en el cubrimiento de bacterias Gram (-) (*Escherichia* sp., *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *Serratia* sp. y otros Gram [-] y Gram [+] (*Streptococcus* sp. y otros Gram [+], no para *Staphylococcus aureus* y coagulasa negativo), que el esquema ampicilina-gentamicina, el cual es el esquema empírico que actualmente se emplea, tanto para infecciones bacterianas tempranas como tardía, Tabla 3. De igual forma, el esquema cefazolina – amikacina es superior en el cubrimiento de bacterias Gram (-) (*Escherichia* sp., *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *Serratia* sp. y otros Gram [-] y Gram [+] (*Streptococcus* sp., *Staphylococcus aureus* y coagulasa negativo y otros Gram [+]), que el esquema ampicilina - gentamicina y el esquema oxacilina - gentamicina u oxacilina - amikacina, Tabla 4.

#### **Discusión**

En el tiempo los microorganismos causantes de sepsis neonatal han cambiado y los informes difieren de una región a otra<sup>5,17,18</sup>. Mientras en Estados Unidos de América y Europa, la incidencia de sepsis por *Streptococcus agalactiae* y *Escherichia coli* ha disminuido, la incidencia de sepsis causada por *Staphylococcus coagulasa* negativo, *Staphylococcus aureus* y *Candida* sp. ha aumentado<sup>17,19-21</sup>. En la Unidad de Cuidados Intensivos de la Fundación Hospital San José de Buga, Colombia, en un periodo de 6 años, el 74% de los aislamientos en infecciones bacterianas no nosocomiales fueron bacterias Gram (-) y el 26% Gram (+), siendo el 60% ocasionadas

**Tabla 3. Patrón de susceptibilidad antimicrobiana bacterias. Esquemas antibióticos.**

Grupo bacteriano Gram Negativos	Ampicilina – Genta- micina Susceptibili- dad % (IC 95%)	Ampicilina – Ami- kacina Susceptibili- dad % (IC 95%)	Ampicilina – Cefo- taxime Susceptibili- dad % (IC 95%)	Penicilina – Genta- micina Susceptibili- dad % (IC 95%)	Penicilina – Ami- kacina Susceptibili- dad % (IC 95%)
<i>Escherichia</i> sp. n: 38	68,8 (49,4-82,2)	97,2 (85,8-99,9)	83,8 (70,6-97)	68,4 (52,3-84,5)	97,1 (85,1-99,9)
<i>Klebsiella</i> sp. n: 16	87,5 (61,7-98,4)	93,7 (69,8-99,8)	93,7 (69,8-99,8)	87,5 (61,7-98,4)	93,7 (69,8-99,8)
<i>Enterobacter</i> sp. n: 8	75 (34,9-96,8)	87,5 (47,3-99,7)	50 (63,1-100)	75 (34,9-96,8)	87,5 (47,3-99,7)
<i>Serratia</i> sp. n: 4	75 (19,4-99,4)	100 (39,7-100)	25 (0,6-80,6)	25 (0,6-80,6)	100 (39,7-100)
Otros Gram Negativos n: 5	60 (14,7-94,7)	80 (28,4-99,5)	75 (0,6-80,6)	60 (14,7-94,7)	60 (14,7-94,7)
<b>Gram Positivos</b>					
<i>Streptococcus</i> sp. n: 10	100 (63,1-100)	100 (66,4-100)	100 (63,1-100)	100 (69,2-100)	100 (69,2-100)
<i>Staphylococcus aureus</i> n: 5	80 (28,4-99,5)	80 (28,4-99,5)	50 (6,8-93,2)	75 (19,4-99,4)	40 (5,3-85,3)
<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativo n: 1	100	100		100	100
Otros Gram Positivos n: 6	100 (54,1-100)	100 (54,1-100)	100 (54,1-100)	83,3 (35,9-99,6)	100 (47,8-100)

por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia* y *Streptococcus agalactiae*. Este hallazgo es contrario al informado por Shim GH, *et al.*, para quienes los gérmenes Gram (+) fueron la causa principal de sepsis (43,6%), seguido por Gram (-) (37,6%) y hongos (18,8%)<sup>22</sup>. Para Osrin D, *et al.*, la sepsis neonatal es ocasionada principalmente por *Staphylococcus aureus* (23%), *Streptococcus pyogenes* (20%) y *Escherichia coli* (18%)<sup>23</sup>. Para Tapia JL y cols, en el periodo 2001-2004, la *Escherichia coli* fue la bacteria que con mayor frecuencia causó sepsis temprana (22%), seguido por *Streptococcus agalactiae* (11%) y *Listeria monocytógenes* (11%)<sup>24</sup>.

La sepsis en menores de 48 horas de edad ha sido ocasionada principalmente por bacterias Gram (+) (82,2%) y entre estos el principal germen es *Streptococcus agalactiae*, siendo el responsable del 31,5% de todas las sepsis, mientras la *Escherichia coli* del 9%<sup>25</sup>. Stoll B, *et al.*, hallaron que en sepsis y meningitis de inicio temprano (611 neonatos) el 43% fueron ocasionadas por *Streptococcus agalactiae* (43%), seguido por *Escherichia coli* (29%). El *Staphylococcus aureus* se aisló en un solo paciente. La *Escherichia coli* fue el germen más aislado en líquido cefalorraquídeo y siempre se asoció a bacteremia<sup>26</sup>.

En nuestra unidad neonatal, el 37,9% de los aislamientos ocurrieron en las primeras 72 horas de vida, siendo estas ocasionada por bacterias Gram (-) en el 66,7% de los casos,

entre los cuales los más importantes fueron la *Escherichia coli* (27,3%) y *Klebsiella pneumoniae* (12,1%), mientras entre las bacterias Gram (+) aisladas, las más frecuentes fueron el *Streptococcus agalactiae* (15,1%) y *Listeria monocytógenes* (6,1%). El 62,1% de las infecciones bacterianas graves ocurrieron después de las primeras 72 horas de vida y fueron ocasionadas principalmente por Gram (-) (*Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*), mientras entre los Gram (+) figuran *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis* y *Staphylococcus aureus*. Los mejores esquemas terapéuticos para el cubrimiento de las infecciones bacterianas en la primeras 72 horas resultaron siendo cefazolina + amikacina y ampicilina + amikacina frente al actual esquema empírico ampicilina + gentamicina, sin embargo, como debemos cubrir la *Listeria monocytógenes*, el esquema ampicilina + amikacina es el ideal para las infecciones bacterianas graves tempranas. Mientras tanto, los mejores esquemas terapéuticos empíricos para las infecciones ocurridas después de las primeras 72 horas de vida fueron cefazolina + amikacina y ampicilina + amikacina.

En cuanto a susceptibilidad antimicrobiana de los Gram (+) en nuestra unidad neonatal, los *Streptococcus* sp. mostraron una susceptibilidad del 100% a la penicilina, mientras hubo un caso (11,1%) de resistencia a la ampicilina en un *Streptococcus agalactiae*, con resistencia del mismo germen a la ciprofloxacina, clindamicina y eritromicina, quizás por la presencia de metilasa ARNr 23S (*erm*[B]).

Se halló una susceptibilidad plena a cefalosporinas de 1ª y 3ª generación<sup>27</sup>. Entre los *Staphylococcus aureus*, los mecanismos de resistencia a la penicilina y ampicilina son por producción de penicilinasas, betalactamasas que es inhibida por el ácido clavulánico. La resistencia de algunas cepas a la meticilina (oxacilina) se debe a la adquisición de gen mecA que codifica la proteína fijadora de penicilina (PBP) PBP2a, que no posee afinidad por betalactámicos, presentando resistencia cruzada con el resto de betalactámicos y generalmente se relaciona con multiresistencia a antibióticos no betalactámicos como aminoglicósidos, macrólidos, quinolonas y tetraciclinas<sup>27</sup>.

Para el caso de la *Listeria monocytogenes* y *Enterococcus faecalis*, mostraron una susceptibilidad de 100% a ampicilina que es el antibiótico empírico y de elección en estos casos. Se encontró susceptibilidad del 100% de cepas a amikacina, pero resistencia del 100% a gentamicina, lo que puede estar asociado a la presencia de inactivación enzimática<sup>27</sup>.

Para el caso de los Gram (-), la *Escherichia coli* presenta un fenotipo sensible a los betalactámicos, pero portadora de una betalactamasa cromosómica de clase C de Ambler, que en su forma natural o salvaje se expresa a nivel muy bajo y no confiere resistencia de relevancia clínica. Encontramos cepas de *Escherichia coli* con una susceptibilidad baja a la ampicilina y piperacilina, quizá porque posee un gen capaz de producir un efectivo mecanismo de resistencia, su escasa expresión (asociada a la acción residual de algún promotor que se encuentre corriente arriba en el cromosoma bacteriano) hace que el microorganismo pueda comportarse como sensible a ampicilina, además, con buena susceptibilidad a cefalosporinas de 3ª y 4ª generación. Llama la atención la marcada disminución de la susceptibilidad a la gentamicina, lo que puede estar asociado a la presencia de enzimas tipo acetiltransferasas, fosfotransferasas y nucleotidiltransferasas<sup>28</sup>. Las *Klebsiellas* sp., presentan resistencia de bajo nivel a aminopenicilinas (ampicilina) y carboxipenicilinas (ticarcilina) y sensibilidad disminuida o intermedia a ureidopenicilinas (piperacilina), manteniéndose susceptibles a cefalosporinas, monobactámicos (aztreonam), carbapenems (imipenem, ertapenem y meropenem) y a las asociaciones con inhibidores de betalactamasas (amoxicilina-ácido clavulánico). Las *Klebsiella pneumoniae*, *oxytoca* y *koseri*, presentan baja susceptibilidad a ampicilina, moderada a piperacilina, pero con buena susceptibilidad a cefalosporinas de 3ª y 4ª generación, quizás poseen el mismo mecanismo de resistencia empleado por las cepas de *Escherichia coli*. Las *Klebsiellas* sp. muestran mejor susceptibilidad a la gentamicina en comparación con la *Escherichia* sp.<sup>28</sup>.

Para el caso de *Citrobacter* sp., *Enterobacter* sp., *Proteus* sp., presentan betalactamasa cromosómica inducible con actividad cefalosporinasa que, en general, les confiere resistencia a aminopenicilinas y cefalosporinas de primera generación, manteniéndose sensibles a carboxipenicilinas (ticarcilina) y ureidopenicilinas (piperacilina), cefalosporinas de 3ª generación y 4ª generación, monobactámicos (aztreonam) y carbapenems. Los *Proteus vulgaris* y *penneri* son portadores de una betalactamasa cromosómica de clase A, siendo resistentes a cefuroxima y a las asociaciones con inhibidores de betalactamasas. En el grupo de otros Gram negativos, hallamos una susceptibilidad baja a la ampicilina por resistencia natural, con baja susceptibilidad a cefuroxima y moderada a cefalosporinas de 3ª generación, lo que está asociado con la presencia de cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Al igual que la *Escherichia* sp., las cepas de *Citrobacter* sp., *Enterobacter* sp., *Proteus* sp. tienen baja susceptibilidad a la gentamicina, lo que se puede asociar a la producción de alguno de los tres tipos de enzimas mencionadas previamente<sup>28</sup>.

Para las bacterias Gram positivas, incluyendo *Staphylococcus aureus*, la susceptibilidad a la ampicilina es de 76,2% (IC 95%: 52,8-91,8%), penicilina cristalina 77,3% (IC 95%: 54,6-92,2%), cefazolina 88,9% (IC 95%: 65,3-98,6%), oxacilina 76,2% (IC 95%: 52,8-91,8%) y vancomicina 100% (IC 95%: 82,4-100%). El *Staphylococcus aureus* tuvo una baja susceptibilidad a la oxacilina (60%; IC 95%: 14,7-94,7%).

En el trabajo de Stoll BJ, *et al.*, todas las cepas aisladas de *Streptococcus agalactiae*, fueron sensibles a la penicilina (93 pruebas), ampicilina (20 pruebas), y vancomicina (49 pruebas). Entre los aislamientos de *Escherichia coli* evaluados, 78% de 102 fueron resistentes a la ampicilina, 4% de 103 fueron resistentes a la gentamicina, y 3% de 94 fueron resistentes a cefalosporinas de 3ª generación. Un aislamiento de *Escherichia coli* resistente a cefalosporinas de 3ª generación se informó como productor de BLEE<sup>26</sup>.

En el trabajo de Kayange N, *et al.*, el 100% de las *Klebsiellas* sp. y *Escherichia coli* fueron resistentes a la ampicilina, mientras esta resistencia para otros Gram negativos fue de 93%. Respecto a la gentamicina la resistencia fue de 67%, 68% y 66% respectivamente. El *Staphylococcus aureus* fue resistente a la oxacilina en el 28%<sup>29</sup>.

Entre las bacterias Gram negativas de nuestra unidad neonatal, la susceptibilidad a la ampicilina es tan sólo de 22,9% (IC 95%: 12,3-33,4%), mientras que a la gentamici-

**Tabla 4. Patrón de susceptibilidad antimicrobiana bacterias. Esquemas antibióticos.**

Grupo bacteriano Gram Negativos	Oxacilina – Gentamicina Susceptibilidad % (IC 95%)	Oxacilina – Amikacina Susceptibilidad % (IC 95%)	Cefazolina – Gentamicina Susceptibilidad % (IC 95%)	Cefazolina – Amikacina Susceptibilidad % (IC 95%)
<i>Escherichia</i> s n: 37	67,5 (51,1-84)	97,1 (85,1-99,9)	91,4 (76,9-98,2)	100 (90-100)
<i>Klebsiella</i> sp. n: 16	87,5 (61,7-98,4)	93,7 (69,8-99,8)	87,5 (61,7-98,4)	93,7 (69,8-99,8)
<i>Enterobacter</i> sp. n: 8	75 (34,9-96,8)	87,5 (47,3-99,7)	100 (59-100)	100 (63,1-100)
<i>Serratia</i> sp. n: 4	25 (0,6-80,6)	100 (39,7-100)	25 (0,6-80,6)	100 (39,8-100)
Otros Gram Negativos n: 5	60 (14,7-94,7)	80 (28,4-99,5)	60 (14,7-94,7)	80 (28,4-99,5)
<b>Gram Positivos</b>				
<i>Streptococcus</i> sp. n: 10	100 (66,4-100)	10 (69,2-100)	100 (59-100)	100 (63,1-100)
<i>Staphylococcus aureus</i> n: 5	60 (14,7-94,7)	60 (14,7-94,7)	80 (28,4-99,5)	80 (28,4-99,5)
<i>Staphylococcus coagulasa</i>	100	100		100
Negativo n: 1	100	100	100	100
Otros Gram Positivos n: 6	66,6 (22,3-95,7)	66,6 (22,3-95,7)	80 (28,4-99,5)	80 (28,4-99,5)

na de 70% (IC 95%: 58,6-81,4%), con un cubrimiento por el esquema ampicilina + gentamicina para los germen Gram negativos de 69% (IC 95%: 57,6-80,5%). La susceptibilidad a la amikacina para los Gram negativos fue 94,1% (IC 95%: 85,6-98,4%), mientras que a la cefazolina de 63,9% (51,1-76,8%), mostrando el esquema ampicilina + amikacina un cubrimiento de 94,3% (IC 95%: 86-98,4%) y cefazolina + amikacina de 100% (IC 95%: 81,5-100%).

Cuando evaluamos los esquemas para las bacterias más frecuentes, encontramos que el esquema empírico, usado en nuestra unidad neonatal ampicilina + gentamicina, el 68,8% (IC 95%: 49,4-82,2%) de *Escherichia coli* muestran susceptibilidad, el 87,5% (IC 95%: 61,7-98,4%) de *Klebsiella* sp., el 100% (IC 95%: 63,1-100%) de *Streptococcus agalactiae* y el 100% (54,1-100%) de otros Gram positivos muestran susceptibilidad, siendo el esquema cefazolina + amikacina superior para *Escherichia coli* (susceptibilidad de 100%; IC 95%: 90-100%), *Klebsiella* sp. (susceptibilidad de 93,7%; IC 95%: 69,8-99,8%) y *Streptococcus agalactiae* (susceptibilidad de 100%; IC 95%: 63,1-100%). El esquema cefazolina + amikacina fue igualmente superior para el cubrimiento de *Staphylococcus aureus* (susceptibilidad de 80%; IC 95%: 28,4-99,5%), respecto al oxacilina + gentamicina y oxacilina amikacina (susceptibilidad de 60%; IC 95%: 14,7-94,7%).

Un estudio realizado entre 1 de enero de 2006 a 31 de julio de 2009, halló una susceptibilidad para la ampicilina – gentamicina de 84%, en este trabajo para todas las bacterias Gram positivas y Gram negativas, esta susceptibilidad disminuyó a 74,7%<sup>30</sup>.

La epidemiología bacteriana local y sus posibles mecanismos de resistencia deben ser evaluados periódicamente

con el objetivo de determinar si hay aparición de nuevas cepas con mecanismos distintos a los existentes, además verificar si el cubrimiento antibiótico frente a los esquemas empíricos contra los principales microorganismos causantes de infecciones bacterianas son los apropiados. Esta evaluación de nuestra flora bacteriana y su susceptibilidad antimicrobiana, nos ha permitido establecer las nuevas guías de tratamiento empírico para la UCI neonatal, quedando los siguientes esquemas antibióticos para las patologías infecciosas:

1. Infección bacteriana grave (sepsis, neumonía, infección urinaria) neonatal de los primeros 7 días de vida: Ampicilina + amikacina.
2. Infección bacteriana grave (sepsis, neumonía, infección urinaria) en neonatos mayores de 7 días de vida: Cefazolina + amikacina.
3. Infección de tejidos blandos de cualquier edad: Cefazolina + amikacina.
4. Meningitis bacteriana de cualquier edad: Ampicilina + cefotaxime.

#### Referencias:

1. Modi N, Doré CJ, Saraswatula A, Ricahrds M, Bamford KB, Coello R, et al. A case definition for national and international neonatal bloodstream infection surveillance. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed. 2009; 94: F8-12.
2. Stoll BJ, Holman RC and Schuchat A. Decline in sepsis-associated neonatal and infant deaths in the United States, 1979 through 1994. *Pediatrics*. 1998; 102: e18.
3. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer C, et al. Early-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: 72-80.



4. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer C, *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.
5. 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: 285-291.
6. Kilbride HW, Wirtschafter DD, Powers RJ and Sheenan MB. Implementation of evidence based potentially better practices to decrease nosocomial infections. *Pediatrics.* 2003; 111: 519-533.
7. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, Fanaroff AA, Duara S, Goldberg R, *et al.* Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003. *Pediatr Infect Dis J.* 2005; 24(7): 635-639.
8. Lopez-Sastre JB, Fernandez CB, Coto GD and Ramos AA. Trends in the epidemiology of neonatal sepsis of vertical transmission in the era of group B streptococcal prevention. *Acta Paediatr.* 2005; 94(4): 451-457.
9. Berger A, Witt A, Haiden N, Kretzer V, Heinze G and Pollak A. Amniotic cavity cultures, blood cultures, and surface swabs in preterm infants--useful tools for the management of early-onset sepsis?. *J Perinat Med.* 2004; 32(5): 446-452.
10. Jardine L, Davies MW and Faoagali J. Incubation time required for neonatal blood cultures to become positive. *J Paediatr Child Health.* 2006; 42(12): 797-802.
11. Stelling J and O'Brien T. Surveillance of antimicrobial resistance: The WHONET Program. *Clin Infect Dis.* 1997; 19(24) (Supl.1): 157-168.
12. O'Brien T, Stelling J. WHONET: Removing obstacles to the full use of information about antimicrobial resistance. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1996; 25: 163-168.
13. Fernández F, López J, Ponce LM y Machado C. Resistencia Bacteriana. *Revista Cubana Médico Militar.* 2003; 32(1): 44-8.
14. Hart CA. La resistencia a los antibióticos. ¿Un problema creciente? *Br Med J (Ed Latinoam).* 1998; 6: 147-8.
15. Lay M. Bacterial resistance in the 90s. *Contemp Pediatr.* 1994; 11(4): 72-99.
16. Davies J. Inactivation of Antibiotics and the Dissemination of Resistance Genes. *Science.* 1994; 264(5157): 375-382.
17. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics.* 2005; 116: 595-602.
18. Vesikari T, Janas M, Grönroos P, Tuppurainen N, Renlund M, Kero P, Koivisto M, Kunnas M, Heinonen K, Nyman R, Pettay O, Osterlund K. Neonatal septicaemia. *Arch Dis Child.* 1985; 60: 542-6.
19. Butler KM, Baker CJ. Candida: an increasingly important pathogen in the nursery. *Pediatr Clin North Am.* 1988; 35: 543-63.
20. Rangel-Frausto MS, Wiblin T, Blumberg HM, Saiman L, Patterson J, Rinaldi M, *et al.* National epidemiology of mycoses survey (NEMIS): variations in rates of bloodstream infections due to Candida species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. *Clin Infect Dis.* 1999; 29: 253-8.
21. Fridkin SK, Kaufman D, Edwards JR, Shetty S, Horan T. Changing incidence of Candida bloodstream infections among NICU patients in the United States: 1995-2004. *Pediatrics.* 2006; 117: 1680-7.
22. Shim GH, Kim SD, Kim HS, Kim ES, Lee HJ, Lee JA, *et al.* Trends in Epidemiology of Neonatal Sepsis in a Tertiary Center in Korea: A 26-Year Longitudinal Analysis, 1980-2005. *J Korean Med Sci.* 2011; 26: 284-289.
23. Osrin D, Vergnano S and Costello A. Serious bacterial infections in newborn infants in developing countries. *Curr Opin Infect Dis.* 2004; 17: 217-224.
24. Tapia JL, Reichhard C, Saldías MI, Abarzúa F, Pérez ME, González A, *et al.* Sepsis neonatal en la era de profilaxis antimicrobiana prenatal. *Rev Chil Infect.* 2007; 24(2): 111-116.
25. Muller-Pebody B, Johnson AP, Health PT, Gilbert RE, Henderson KL and Sharland M. Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate? *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2011; 96: F4-F8.
26. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Krisa P, *et al.* Sepsis neonatal de inicio temprano Análisis del impacto del estreptococo grupo B y E. Coli en la sepsis neonatal temprana. *Pediatrics.* 2011; 127: 817-826.
27. Torres C. Lectura interpretada del antibiograma de cocos gram-positivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002; 20(7): 354-64.
28. Navarro F, Miró E y Mirelis B. Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002; 20(5): 225-34.
29. Kayange N, Kamugisha E, Mwizamholya DL, Jeremiah S, and Mshana SE. Predictors of positive blood culture and deaths among neonates with suspected neonatal sepsis in a tertiary hospital, Mwanza- Tanzania. *BMC Pediatrics.* 2010; 10: 39. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/10/39/prepub>
30. Mendoza LA y Arias MG. Susceptibilidad antimicrobiana en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales: experiencia de 43 meses. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría.* 2009; 23(93): 13-24.