

# Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal en un hospital de tercer nivel de atención

Miguel Angel Rodríguez-Weber, MC,<sup>(1)</sup> Carlos López-Candiani, MC, MASS,<sup>(1)</sup>  
 José Luis Arredondo-García, MC,<sup>(1)</sup> Pedro Gutiérrez-Castrellón, MC, Dr en C,<sup>(1)</sup>  
 Felipa Sánchez-Arriaga, MC.<sup>5</sup>

Rodríguez-Weber MA, López-Candiani C,  
 Arredondo-García JL, Gutiérrez-Castrellón P,  
 Sánchez-Arriaga F.

Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal  
 en un hospital de tercer nivel de atención.

Salud Pública Mex 2003;45:90-95.

El texto completo en inglés de este artículo está  
 disponible en: <http://www.insp.mx/salud/index.html>

## Resumen

**Objetivo.** Comparar el comportamiento de un grupo de recién nacidos sépticos que fallecieron contra un grupo de recién nacidos sépticos vivos. **Material y métodos.** Revisión retrospectiva de expedientes de un grupo de recién nacidos con sepsis neonatal, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría, de la Secretaría de Salud de México, en la Ciudad de México, D.F., entre 1992 y 2000, los cuales se dividieron en recién nacidos sépticos vivos y fallecidos a los 90 días de seguimiento máximo. Se compararon las variables entre los grupos a través de U de Mann Whitney en el caso de variables numéricas, y ji cuadrada o prueba exacta de Fisher en el caso de variables categóricas. Las variables significativas en el análisis bivariado se incluyeron en uno de riesgos proporcionales de Cox. En todos los análisis se consideró como significativo un valor de  $p < 0.05$ . **Resultados.** Se incluyeron 116 casos (65 vivos, 51 fallecidos). El antecedente de sufrimiento fetal, la presencia de dificultad respiratoria, el llenado capilar prolongado, la presencia de plaquetopenia y el hemocultivo positivo a *Klebsiella pneumoniae* estuvieron significativamente asociados con mayor riesgo de muerte en el modelo multivariado. **Conclusiones.** Existen antecedentes epidemiológicos, clínicos, de laboratorio y microbiológicos capaces de predecir significativamente el riesgo de muerte a lo largo de la hospitalización de un recién nacido séptico. El texto completo en inglés de este artículo está disponible en: <http://www.insp.mx/salud/index.html>

Palabras clave: recién nacido; hospitales pediátricos; sepsis; mortalidad; México

Rodríguez-Weber MA, López-Candiani C,  
 Arredondo-García JL, Gutiérrez-Castrellón P,  
 Sánchez-Arriaga F.

Morbidity and mortality due to neonatal sepsis  
 in a tertiary care hospital.

Salud Pública Mex 2003;45:90-95.

The English version of this paper  
 is available at: <http://www.insp.mx/salud/index.html>

## Abstract

**Objective.** To compare the epidemiological, clinical and microbiological profiles between patients with neonatal sepsis who lived or died. **Material and Methods.** The medical records of patients with neonatal sepsis were retrospectively reviewed at Instituto Nacional de Pediatría (National Pediatric Institute) of Secretaría de Salud (Ministry of Health) in Mexico City, between 1992 and 2000. Neonatal sepsis cases were classified as surviving or not after 90 days of postnatal follow-up. The survivor and deceased groups were compared using Mann-Whitney's U test for continuous variables, and the chi-squared test or the Fisher's exact test for categorical variables. Significantly associated variables were included in a Cox proportional hazards model. A p-value  $<0.05$  was considered statistically significant for all analyses. **Results.** A total of 116 patients with neonatal sepsis were included (65 live and 51 dead). Multivariate analysis showed that fetal distress, respiratory distress, a delayed capillary fill up, a low platelet count, and a positive hemoculture for *Klebsiella pneumoniae* were significant risk factors for death. **Conclusions.** Epidemiological, clinical, laboratory, and microbiological variables are significant predictors of death in newborns with neonatal sepsis. The English version of this paper is available at: <http://www.insp.mx/salud/index.html>

Keywords: infant, newborn; sepsis; mortality; hospitals, pediatrics; Mexico

(1) Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, México, D.F., México.

Fecha de recibido: 17 de octubre de 2001 • Fecha de aprobado: 5 de noviembre de 2002  
 Solicitud de sobretiros: Miguel Angel Rodríguez Weber, Instituto Nacional de Pediatría, Avenida Insurgentes Sur 3700-C  
 Colonia Insurgentes Cuiculco, Coyoacán 04530 México, D.F., México.  
 Correo electrónico: marodriguezw@infosel.net.mx

**L**a sepsis neonatal es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad infantil. Se le ha definido como un síndrome clínico caracterizado por signos sistémicos de infección, acompañado de bacteriemia en el primer mes de vida.<sup>1</sup> La incidencia en México se ha reportado de 4 a 15.4 casos por 1 000 nacidos vivos,<sup>2</sup> datos de Estados Unidos de América (EUA) mencionan tasas de incidencia de 1-5 casos por 1 000 nacidos vivos.<sup>3</sup> De acuerdo con el momento de inicio se ha dividido en sepsis temprana y tardía. Se han descrito como factores de riesgo para adquirir sepsis temprana bajo peso al nacer, sexo masculino, preclampsia, hipoxia perinatal, ruptura prolongada de membranas amnióticas, fiebre materna, corioamniotitis y prematuros.<sup>4-6</sup> La sepsis de inicio tardío se relaciona principalmente con procedimientos de diagnóstico invasivos o tratamiento durante el periodo de hospitalización. Los agentes involucrados en su etiología son muy variables y dependen del lugar, tipo de institución y país, así como del periodo de estudio: en EUA y Europa se ha reportado a *Streptococcus agalactiae* y *Escherichia coli* como los principales;<sup>6-8</sup> otros estudios mencionan a *Staphylococcus epidermidis*,<sup>9</sup> en países en desarrollo los gramnegativos constituyen la causa más frecuente;<sup>10,11</sup> sin embargo, en algunos reportes tanto el *Staphylococcus coagulasa* negativo como el *S. aureus* ya ocupan el primer lugar.<sup>12,13</sup>

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y pueden corresponder a otras patologías observadas en la etapa neonatal, principalmente en prematuros, por lo que el médico debe realizar un interrogatorio muy completo, un examen físico cuidadoso y apoyarse en estudios de laboratorio para estructurar de manera adecuada el diagnóstico, el cual se confirma al aislar un microrganismo patógeno en sangre.

La mortalidad por sepsis neonatal de inicio temprano es mayor comparada con la de inicio tardío.<sup>5,6</sup>

El presente estudio se realizó con el objeto de comparar las diferencias epidemiológicas entre pacientes con sepsis neonatal sobrevivientes y fallecidos.

## Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, comparativo y retrospectivo, en el que se comparó el comportamiento de los recién nacidos con sepsis que sobrevivieron con el de los que fallecieron. Para tal efecto se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de egreso de sepsis neonatal, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría, de la Secretaría de Salud de México, en la Ciudad de México, D.F., entre enero de 1992 y diciembre de 2000. Se seleccionó este periodo puesto que no hubo modificaciones en las técnicas paraclínicas de diagnóstico. Se seleccionaron para

el análisis aquellos recién nacidos (edad ≤ 28 días) con un mínimo de dos datos clínicos sugestivos de infección sistémica, al menos un dato de laboratorio que apoyara el diagnóstico y un hemocultivo positivo para microrganismo asociado con el desarrollo de sepsis. Asimismo, se consideró una serie de datos clínicos y de laboratorio sugestivos de sepsis. Consideramos leucocitosis los valores de leucocitos totales arriba de los normales reportados por Oski<sup>14</sup> para cada edad gestacional y posnatal; leucopenia, una cifra igual o menor a 5 000 leucocitos/cm<sup>3</sup>; bandemia, una cifra igual o mayor a 1 000 bandas totales; y trombocitopenia, cifras menores de 100 000 plaquetas. Un líquido cefalorraquídeo se consideró alterado cuando excedió los valores de celularidad o proteínas, y disminución de los valores de glucosa adecuados para edad gestacional reportados por Volpe.<sup>15</sup>

Los datos se obtuvieron de los expedientes y se anotaron en formas de recolección diseñadas para tal fin; se codificaron y se concentraron en hoja electrónica de Excel versión 2000. El total de pacientes se dividió en un grupo de recién nacidos sépticos vivos (grupo 1) y un grupo de recién nacidos que fallecieron durante los 90 días de seguimiento máximo del estudio, debido al proceso séptico (grupo 2). Se compararon las variables de interés entre los dos grupos a través del programa estadístico SPSS versión 10.0. Se utilizó U de Mann Whitney en el caso de variables numéricas, y ji cuadrada o prueba exacta de Fisher en el caso de variables categóricas. Las variables que fueron clínica o estadísticamente significativas en el análisis bivariado se incluyeron en uno de riesgos proporcionales de Cox, considerando como variable dependiente el tiempo para el fallecimiento. En todos los análisis se consideró como significativo un valor de  $p < 0.05$ .

## Resultados

Se incluyeron en el estudio 116 casos: 65 fueron recién nacidos vivos (grupo 1) y 51 pertenecieron al grupo de fallecidos (grupo 2).

Al efectuar el análisis bivariado, encontramos que dentro de las variables generales contrastadas la edad gestacional [Md de 34 (27 a 42) vs. 38 (28 a 42) semanas,  $p = 0.001$ ], la edad extrauterina [Md de 48 (1-600) vs. 168 (1-696) hs,  $p = 0.001$ ] y el peso al nacimiento [Md 2.1 (0.73 a 3.6) vs. 3.0 (1.26 a 4.0),  $p = 0.001$ ] fueron significativamente menores en el grupo de recién nacidos fallecidos, mientras que el porcentaje de recién nacidos prematuros fue menor en este mismo grupo (58.8 vs. 27.7,  $p = 0.001$ ) (cuadro I).

Dentro de las variables clínicas estudiadas la dificultad respiratoria, la hipotensión, el llenado capilar prolongado, la oliguria, el antecedente de disternias y

Cuadro I  
**DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS DE LAS VARIABLES GENERALES Y RIESGOS ASOCIADOS.**  
**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA. CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO, 1992-2000**

Variable	Vivos n=65	Fallecidos n=51	p
Edad gestacional (semanas) Md (min-max)	38 (28.42)	34 (27-42)	0.001*
Edad extrauterina (horas) Md (min-max)	168 (1-696)	48 (1-600)	0.001*
Género masculino (%)	61.5	51.0	0.17‡
Peso (Kg) Md (min-max)	3.0 (1.26-4.0)	2.1 (0.73-3.6)	0.001*
Ruptura prematura de membranas (%)	4.6	11.8	0.14‡
Infección materna de vías urinarias (%)	10.8	13.7	0.42‡
Sufrimiento fetal agudo (%)	0.0	3.9	0.19‡
Prematurez (%)	27.7	58.8	0.001†

\* U de Mann Whitney

† Ji cuadrada

la distensión abdominal demostraron diferencias altamente significativas entre los grupos ( $p<0.01$ ); la deshidratación, la taquicardia, el edema y la presencia de proceso diarréico demostraron diferencias significativas ( $0.01 \leq p < 0.05$ ), mientras que la cianosis, la palidez y el rechazo a la vía oral demostraron tendencia a las diferencias significativas ( $0.05 \leq p < 0.10$ ) (cuadros II y III)

Dentro de las variables de laboratorio y microbiológicas la leucopenia, las bandas totales, el coprocultivo y el urocultivo positivos, y la presencia de *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus epidermidis* demostraron diferencias significativas entre los grupos (cuadro IV).

Con las variables independientes que demostraron significancia estadística en el análisis bivariado, además de aquéllas con significancia clínica se estableció un modelo de riesgos proporcionales de Cox

Cuadro II  
**DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS DE LAS VARIABLES CLÍNICAS.**  
**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA. CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO, 1992-2000**

Variable	Vivos (n=65) (%)	Fallecidos (n=51) (%)	p*
Dificultad respiratoria	29.2	76.5	0.0001
Deshidratación	6.2	21.6	0.01
Hipotensión	3.1	23.5	0.001
Llenado capilar prolongado	3.1	31.4	0.0001
Taquicardia	13.8	33.3	0.01
Oliguria	3.1	17.6	0.009
Distiermias	53.8	27.5	0.004
Edema	0.0	9.8	0.01
Distensión abdominal	21.5	47.1	0.003
Diarrea	21.5	5.9	0.01
Cianosis	16.9	31.4	0.05
Palidez	9.2	19.6	0.09
Rechazo vía oral	41.5	27.5	0.08

\* Ji cuadrada

Cuadro III  
**DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS DE LAS VARIABLES CLÍNICAS.**  
**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA. CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO, 1992-2000**

Variable	Vivos (n=65) (%)	Fallecidos(n=51) (%)	p*
Taquipnea	16.9	25.5	0.18
Apneas	15.4	13.7	0.51
Alteraciones del alerta	58.5	47.1	0.15
Crisis convulsivas	12.3	15.7	0.39
Hipotonía	20.0	29.4	0.17
Fontanela abombada	1.5	2.0	0.69
Hepato-esplenomegalia	10.8	13.7	0.42
Ictericia	55.4	60.8	0.35
Vómito	23.1	19.6	0.41
'Exantema	3.1	2.0	0.59
Petequias	1.5	3.9	0.41
Onfalitis	9.4	9.8	0.59

\* Ji cuadrada

Cuadro IV  
**DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS DE LAS VARIABLES  
DE LABORATORIO Y MICROBIOLÓGICAS.**  
**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.**  
**CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO, 1992-2000**

Variable	Vivos (n=65)	Fallecidos (n=51)	p
Leucocitosis (%)	38.5	31.4	0.28
Leucopenia (%)	10.8	29.4	0.01
Bandas totales Md (min-max)	663 (104-2850)	832 (73-11,700)	0.013*
Coprocultivo positivo (%)	3.3	28.6	0.03
Urocultivo positivo (%)	20.5	38.5	0.09
Cultivo LCR positivo (%)	10.0	24.2	0.12
<i>E. Cloacae</i> (%)	7.7	3.9	0.33
<i>E. Coli</i> (%)	3.1	5.9	0.39
<i>K. Pneumoniae</i> (%)	12.3	52.9	0.0001
<i>S. Aereus</i> (%)	10.8	3.9	0.15
<i>S. Epidermidis</i> (%)	29.2	7.8	0.003

\* U de Mann Whitney, en su defecto Ji cuadrada

gracias al método de selección de variables independientes backward condicional. En el modelo final se observó que la presencia de sufrimiento fetal, la dificultad respiratoria, el llenado capilar prolongado, la plaquetopenia y la presencia de un hemocultivo positivo para *Klebsiella pneumoniae* demostraron ser factores significativos para predecir el riesgo de muerte durante un seguimiento máximo de 90 días en un recién nacido con sepsis, ( $\chi^2$  del modelo global de 61.9, 5 g.l., p 0.0001) (cuadro V).

## Discusión

La sepsis neonatal ocupa la cuarta causa de morbilidad entre los neonatos hospitalizados en la institución, y el tercer lugar como causa básica de muerte. La mortalidad general de 44% es elevada al compararse con lo reportado nacional e internacionalmente<sup>10,12,16</sup> y más del doble de la observada (19%) en estudios anteriores en la misma institución.<sup>17,18</sup>

Dentro de los datos clínicos asociados con mayor mortalidad están el llenado capilar lento y la dificultad respiratoria. El primero se observa en pacientes con choque, que, de alguna forma, es uno de los eventos finales en los pacientes críticos y explica bien su presencia en el grupo de fallecidos. La dificultad respiratoria también es una vía final de muchas patologías, puesto que, por un lado, se encuentran aumentados los requerimientos energéticos y por lo tanto de oxígeno por todos los tejidos, y por otro, el mayor metabolismo lleva a mayor producción de desechos, entre ellos el dióxido de carbono, con lo que aumenta el trabajo ventilatorio. En casos de hipoperfusión tisular se lleva a cabo el metabolismo anaeróbico, con la producción de ácidos, y uno de los mecanismos de compensación en nivel pulmonar es el aumento en la tasa de eliminación de CO<sub>2</sub>, por lo que se suma a los eventos anteriormente comentados. En casos de infección severa, principalmente por gramnegativos, existe aumento de la permeabilidad capilar y el líquido en nivel pulmonar puede fugarse, disminuyendo la hematosis, con lo que también se incrementa el trabajo ventilatorio. Por último, se observa alta proporción de infección neumónica en pacientes fallecidos, pues al disminuir la correcta ventilación alveolar por condensación pulmo-

Cuadro V  
**ANÁLISIS DE RIESGOS PROPORCIONALES DE COX. INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.**  
**CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO, 1992-2000**

Variable	Coef. B*	SE Coef. B†	$\chi^2$ Wald	p‡	OR#	IC <sub>95%</sub> OR
Sufrimiento fetal	2.29	0.814	7.95	0.0005	9.9	2.0 a 14.9
Dificultad respiratoria	1.43	0.341	19.69	0.0001	4.2	2.1 a 8.2
Llenado capilar prolongado	0.739	0.348	4.51	0.034	2.1	1.1 a 4.1
Plaquetopenia	0.839	0.342	6.02	0.014	2.3	1.2 a 4.5
Hemocultivo positivo a <i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.602	0.326	3.42	0.064	1.8	0.97 a 3.4

\* Coeficiente B

† Error estandar del coeficiente B

‡ Basada en el estadístico de c<sup>2</sup> de Wald

# Razón de momios

nar, no puede efectuarse la función correctamente, y el conjunto de todos estos mecanismos lleva al organismo a tratar de compensar y sobreviene la dificultad e insuficiencia respiratoria.

Respecto a los exámenes de laboratorio, la plaquetopenia fue un factor predictivo de fallecimiento. Esta manifestación hematológica ha sido señalada como factor diagnóstico.

Aun cuando en un trabajo anterior los *Staphylococcus* coagulasa negativa se encontraron en igual proporción a la *Klebsiella pneumoniae*,<sup>17</sup> se ha vuelto a identificar a esta última como la bacteria más frecuentemente aislada en pacientes con sepsis neonatal. Esta tendencia es diferente en hospitales pediátricos de referencia en la misma ciudad, en donde se han reportado como gérmenes más frecuentes al *Staphylococcus* coagulasa negativo<sup>12</sup> y al *Staphylococcus aureus*.<sup>13</sup> En otras instituciones de otros países también se han reportado ambos *Staphylococcus* como los principales causantes de sepsis, sobre todo de inicio tardío.<sup>9,19,20</sup> Se encontraron diferencias significativas de acuerdo con el germe aislado en los hemocultivos; de los pacientes que presentaron infección por *Klebsiella pneumoniae* 79% falleció ( $p < 0.0001$ ). Los mecanismos de patogenicidad de la *Klebsiella* y la resistencia a múltiples antibióticos (se incluyen las cefalosporinas de tercera generación) que se han encontrado en las cepas de la institución, y ya reportadas por otros autores,<sup>21</sup> han sido probablemente las responsables de la alta mortalidad (79%) de los pacientes cuya sepsis fue causada por esta bacteria. El 18% de los pacientes con infección por *Staphylococcus* coagulasa negativa fallecieron ( $p < 0.01$ ); si bien el porcentaje es muy inferior al encontrado para *Klebsiella pneumoniae*, es muy alto al compararse con estudios de EUA que reportan mortalidad tan baja como 1% en sepsis tardía.<sup>22</sup>

La mortalidad fue 2.6 veces mayor entre aquellos que adquirieron la infección hospitalariamente (58 vs. 32%); otros autores reportan también mayor mortalidad al adquirirla en este medio.<sup>10</sup> La mayor mortalidad en este grupo de pacientes tiene varias explicaciones: por un lado, está relacionada con las características de los pacientes hospitalizados previamente por otra causa; una gran proporción de éstos en la terapia neonatal son prematuros y neonatos de bajo peso, cuyo sistema inmunológico es deficiente.<sup>1</sup> Los pacientes hospitalizados en la terapia neonatal están expuestos a factores de riesgo bien identificados para adquirir la infección, como invasividad por sondas, catéteres, ventilación mecánica, alimentación parenteral, bloqueadores H2, etcétera,<sup>23,24</sup> necesarios para monitorización y tratamiento de enfermedades propias de la etapa neonatal. Los gérmenes hospitalarios muestran una

agresividad mayor puesto que han desarrollado mecanismos de resistencia a los antimicrobianos, como se mencionó anteriormente, y se han reportado en México epidemias nosocomiales debidas a *Klebsiella pneumoniae*, con alta mortalidad.<sup>25</sup>

Este estudio tiene la limitante de ser retrospectivo y que los datos obtenidos fueron sólo los asentados en el expediente clínico, sin tener la posibilidad de buscar datos intencionadamente; sin embargo, por tratarse de pacientes con sepsis demostrada con cultivo positivo, las conclusiones son válidas.

En conclusión se puede afirmar que en la muestra estudiada los factores predictivos del fallecimiento fueron dificultad respiratoria y llenado capilar prolongado, y la trombocitopenia como dato de laboratorio. La sepsis por *Klebsiella pneumoniae* se relaciona con alta mortalidad; el encontrar estos datos clínicos en pacientes con sepsis, o al documentar este germe, se deberá tener en mente un tratamiento más enérgico y una cobertura más amplia en caso de no observar una buena evolución.

## Referencias

1. Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. En: Remington JS, Klein JO, ed. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. Fifth ed. Filadelfia, (PA): WB Saunders Co 2001:943-998.
2. Segura CE, Arredondo GJL. Sepsis neonatal. En: Arredondo JL, Figueroa DR, ed. Temas actuales en infectología. México D. F.: Intersistemas, 2000: 323-335.
3. Escobar GJ, Li D, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF, Verdi JE. Neonatal sepsis workups in infants  $\geq$  2000 grams at birth: A population-based study. Pediatrics 2000;106:256-263.
4. Soman M, Green B, Daling J. Risk factors for early neonatal sepsis. Am J Epidemiol 1985;121:12-19.
5. Kaftan H, Kinney. Early onset neonatal bacterial infections. Semin Perinatol 1998;22:15-24.
6. Klein JO. Neonatal sepsis. Semin Pediatr Infect Dis 1994;5:3-8.
7. Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, Mercer B, Romaguera J, Sullivan MJ et al. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: A multicenter case-control study. Pediatrics 2000;105:21-26.
8. López-Sastre JB, Coto-Cotallo GD, Fernández-Colomer B. Neonatal sepsis of vertical transmission: An epidemiological study from the "Grupo de Hospitales Castrillo". J Perinat Med 2000;28:309-315.
9. García-Prats JA, Cooper TR, Schneider VF, Stager CE. Rapid detection of microorganisms in blood cultures of newborn infants utilizing an automated blood culture system. Pediatrics 2000;105(3P1):523-527.
10. Joshi SG, Ghole VS, Niphadkar KB. Neonatal gram-negative bacteria. Indian J Pediatr 2000;67:27-32.
11. Moreno MT, Vargas S, Povedaa R, Sáez-Llorens X. Neonatal sepsis and meningitis in a developing Latin American country. Pediatr Infect Dis J 1994;13:516-520.
12. Zamora-Castorena S, Murquía-de Sierra MT. Cinco años de experiencia con sepsis neonatal en un centro pediátrico. Rev Invest Clin 1998; 50:463-470.

13. Arroyo TR, Díaz CA, Vera GHD, Saltigeral SP. Agentes etiológicos de la sepsis neonatal temprana y tardía en el Hospital Infantil Privado. *Rev Mex Pueric Pediatr* 1998;6:183-187.
14. Oski FA, Naiman JL. Problemas hematológicos en el recién nacido. 3<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Panamericana, 1986.
15. Volpe JJ. Neurology of the newborn. 3<sup>rd</sup> ed. Filadelfia (PA): WB Saunders, 1995:127.
16. Kilani RA, Basamad M. Pattern of proven bacterial sepsis in a neonatal intensive care unit in Riyadh-Saudi Arabia: A 2 year analysis. *J Med Liban* 2000;48:77-83.
17. 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 Infec Pediatr* 2001; XIV(55):78-84.
18. Saltigeral SP, Fernández DE, Macías PM, Rodríguez WMA, González SN. Sepsis neonatal: correlación entre antecedentes perinatales y agentes causales. *Rev Enf Infec Pediatr* 1993;VI(23):51-54.
19. Rodríguez CJ, Fraga JM, García RC, Fernández LJR, Martínez SI. Sepsis neonatal: indicadores epidemiológicos en relación con el peso del recién nacido y el tiempo de hospitalización. *An Esp Pediatr* 1998;48:401-408.
20. Anwer SK, Mustafa S, Pariyani S, Ashraf S, Taufiq KM. Neonatal sepsis: An etiological study. *J Pak Med Assoc* 2000;50(3):91-94.
21. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. *Ann Intern Med* 1993;119:353-358.
22. Karlovicz MG, Buescher S, Surka AE. Fulminant late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit, 1988-1997, and the impact of avoiding empirical vancomycin therapy. *Pediatrics* 2000;106:1387-1390.
23. 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;52:39-43.
24. Baltimore RS. Neonatal nosocomial infections. *Semin Perinatol* 1998; 22:25-32.
25. Arredondo-García JL, Díaz-Ramos RD, Solórzano-Santos F, Sosa-González IE, Beltrán-Zúñiga M. Neonatal Septicaemia due to *K. Pneumoniae*. Septicaemia due to *Klebsiella pneumoniae* in newborn infants. Nosocomial outbreak in an intensive care unit. *Rev Latinoam Microbiol* 1992;34:11-16.