



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA  
FACULTAD DE MEDICINA  
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN BIOMEDICINA  
MOLECULAR

**“Identificación de agentes causales y resistencia antimicrobiana de sepsis neonatal en el Hospital de la Mujer de Sinaloa de agosto 2021 a abril 2023. Características epidemiológicas y clínicas”**

TESIS

Que presenta:

**MARÍA LUISA DE LA LUZ VELÁZQUEZ MEZA**

Para obtener el grado de:

**MAESTRA EN CIENCIA EN BIOMEDICINA MOLECULAR**

Directores de tesis:

DR. JESÚS JAVIER MARTÍNEZ GARCÍA

DR. URIEL ALBERTO ANGULO ZAMUDIO

Comité tutorial:

DR. JAIME ALBERTO SANCHEZ CUEN

DR. HECTOR MANUEL FLORES VILLASEÑOR

DRA. ERIKA ACOSTA SMITH

Culiacán, Sinaloa, México agosto del 2024



Dirección General de Bibliotecas  
Ciudad Universitaria  
Av. de las Américas y Blvd. Universitarios  
C. P. 80010 Culiacán, Sinaloa, México.  
Tel. (667) 713 78 32 y 712 50 57  
dgbuas@uas.edu.mx

## UAS-Dirección General de Bibliotecas

### Repositorio Institucional Buelna

#### Restricciones de uso

Todo el material contenido en la presente tesis está protegido por la Ley Federal de Derechos de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

Queda prohibido la reproducción parcial o total de esta tesis. El uso de imágenes, tablas, gráficas, texto y demás material que sea objeto de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente correctamente mencionando al o los autores del presente estudio empírico. Cualquier uso distinto, como el lucro, reproducción, edición o modificación sin autorización expresa de quienes gozan de la propiedad intelectual, será perseguido y sancionado por el Instituto Nacional de Derechos de Autor.

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial  
Compartir Igual, 4.0 Internacional



El presente trabajo se realizó en las instalaciones del Hospital de la Mujer perteneciente a los Servicios de Salud de Sinaloa y en el Laboratorio de Biología Celular de la Facultad de Medicina, perteneciente a la Universidad Autónoma de Sinaloa (UAS), bajo la dirección del Dr. Jesús Javier Martínez García (profesor e investigador, SNI-I, y Dr. Uriel Alberto Angulo Zamudio (profesor e investigador de CIASaP, SNI-I). Como asesores de tesis, participaron el Dr. Jaime Alberto Sánchez Cuén, Dr. Héctor Manuel Flores Villaseñor y la Dra. Erika Acosta Smith.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecida con Dios por ponerme en el camino a las personas correctas. A mi alma mater la Universidad autónoma de Sinaloa por permitirme crecer profesionalmente.

En especial a mis tutores Dr. Jesús Javier Martínez García por sus consejos y enseñanzas una persona de gran conocimiento y admirable en su pasión por la buena educación, la disciplina y la investigación; Dr. Uriel Angulo Zamudio siempre dispuesto a orientarme por su paciencia y comprensión; Dr. Adrián Canizalez siempre un rayito de luz, por su manera facilitar la investigación contagiando esa energía única y quien no me dejo desistir alentándome cada día; Dra. Nidia por su sabiduría y apoyarme con su aliento en los momentos pesados, Dra. Erika Acosta por su gran corazón. A los profesores con alta calidad en conocimientos y calidez humana, son un ejemplo para seguir. Al personal del Hospital de la Mujer servicio de jefatura neonatología, laboratorio, bacteriología, informática, archivo, biblioteca e investigación quienes siempre me apoyaron en el proyecto. A mis lindas e inteligentes compañeras de la 5ta generación mujeres empoderadas y creativas que pese a la diferencia de edad creamos una hermandad, espero cosas maravillosas de todas. A mi familia quien siempre está dándome su apoyo incondicional.

A mis pequeños guerreros, mis neonatitos quienes tras 12 años laborando en la unidad de cuidados intensivos neonatales me han enseñado que no hay batalla perdida y que la vida se construye con pequeños logros. Por el amor que siento a ellos es mi impulso para mejorar cada día y he encontrado mi realización profesional.

## DEDICATORIA

Esta tesis se la dedico a mi hijo Joel Antonio Alvídrez Velázquez quien siempre ha sido mi motor. Hijo enseñarte con el ejemplo ha sido mi misión, y cosechar frutos después del máximo esfuerzo nos hace sentirnos vivos, continuamos con metas altas, espero con todo mi corazón que seas muy feliz.

A mi amado esposo José Arturo Salazar Cota por ser mi cargador de pila, por crecer juntos en conocimiento y humanismo, admiro tu fortaleza y valentía.

- María Luisa de la Luz Velázquez Meza

## INDÍCE GENERAL

INDICE DE FIGURAS.....	VIII
INDICE DE CUADROS.....	IX
<b>I. RESUMEN.....</b>	<b>1</b>
ABSTRACT.....	3
<b>II. MARCO TEORICO.....</b>	<b>1</b>
<b>A. INTRODUCCION.....</b>	<b>1</b>
<b>B. SEPSIS NEONATAL.....</b>	<b>3</b>
<b>C. EPIDEMIOLOGÍA DE LA SEPSIS NEONATAL.....</b>	<b>5</b>
<b>D. FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS.....</b>	<b>6</b>
<b>E. SEPSIS DE INICIO TEMPRANO.....</b>	<b>10</b>
<b>F. SEPSIS DE INICIO TARDÍO.....</b>	<b>11</b>
<b>G. FACTORES DE RIESGO NEONATALES Y MATERNOS RELACIONADOS CON LA SEPSIS.....</b>	<b>12</b>
<b>H. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....</b>	<b>13</b>
<b>I. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO.....</b>	<b>15</b>
<b>J. TERAPIAS FARMACOLÓGICAS EN LA SEPSIS NEONATAL.....</b>	<b>17</b>
<b>K. RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS EN LA SEPSIS NEONATAL.....</b>	<b>20</b>
<b>III. PLANTEAMIENTO Y DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....</b>	<b>23</b>
<b>IV. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>26</b>
<b>V. HIPÓTESIS.....</b>	<b>28</b>
<b>VI. OBJETIVOS.....</b>	<b>29</b>

<b>VII. MATERIALES Y METODOS</b> .....	30
<b>A. CARACTERÍSTICAS DEL LUGAR DONDE SE REALIZARÁ EL ESTUDIO</b> .....	30
<b>B. DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO</b> .....	30
<b>C. POBLACIÓN DE ESTUDIO</b> .....	30
<b>D. CRITERIOS DE SELECCIÓN</b> .....	30
<b>E. GENERACIÓN DE BASE DE DATOS</b> .....	31
<b>F. IDENTIFICACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS, PARACLÍNICAS Y PATÓGENOS QUE OCASIONAN SEPSIS EN NEONATOS DEL HOSPITAL DE LA MUJER.</b> .....	31
<b>G. RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE LOS PATÓGENOS CAUSANTE DE SEPSIS EN NEONATOS</b> .....	32
<b>H. ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	32
<b>I. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS</b> .....	33
<b>VIII. RESULTADOS</b> .....	35
<b>A. POBLACIÓN DE ESTUDIO, NEONATOS CON SEPSIS INCLUIDOS DEL HOSPITAL DE LA MUJER DE SINALOA.</b> .....	35
<b>B. CARACTERÍSTICAS DE LOS NEONATOS CON SEPSIS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO.</b> .....	37
<b>C. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LAS MADRES CON NEONATOS CON SEPSIS.</b> .....	41
<b>D. SÍNTOMAS IDENTIFICADOS EN LOS NEONATOS CON SEPSIS DEL HOSPITAL DE LA MUJER DE SINALOA.</b> .....	43

<b>E. PARÁMETROS DE LABORATORIO DE NEONATOS CON SEPSIS DEL HOSPITAL DE LA MUJER DE SINALOA.....</b>	<b>45</b>
<b>F. MICROORGANISMOS AISLADOS DE NEONATOS CON SEPSIS DEL HOSPITAL DE LA MUJER DE SINALOA.....</b>	<b>48</b>
<b>G. MICROORGANISMOS ASOCIADOS A LA SEPSIS TEMPRANA Y SEPSIS TARDÍA.....</b>	<b>51</b>
<b>H. RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE LOS MICROORGANISMOS AISLADOS DE RECIÉN NACIDOS CON SEPSIS DEL HOSPITAL DE LA MUJER DE SINALOA.....</b>	<b>56</b>
<b>IX. DISCUSION .....</b>	<b>61</b>
<b>X. CONCLUSIONES.....</b>	<b>72</b>
<b>XI. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>73</b>
<b>XII. ABREVIATURAS .....</b>	<b>90</b>
<b>XIII. ANEXOS .....</b>	<b>93</b>

## **INDICE DE FIGURAS.**

Figura 1.	Fisiopatología de la sepsis.	9
Figura 2.	Población de neonatos con sepsis del Hospital de la Mujer de Sinaloa.	36

## INDICE DE CUADROS

Cuadro 1.	Definiciones de multidrogo resistente (MDR) extensamente drogoresistente (XDR) y pandrogo resistente (PDR) bacteriana.	23
Cuadro 2.	Características epidemiológicas de neonatos con sepsis del Hospital de la Mujer de Sinaloa.	39
Cuadro 3.	Características epidemiológicas maternas de neonatos con sepsis del Hospital de la Mujer de Sinaloa.	42
Cuadro 4.	Características clínicas de neonatos con sepsis del Hospital de la Mujer de Sinaloa	44
Cuadro 5.	Características paraclínicas de neonatos con sepsis del Hospital de la Mujer de Sinaloa.	46
Cuadro 6.	Distribución general de microorganismos de la sepsis neonatal del Hospital de la Mujer de Sinaloa	50
Cuadro 7.	Distribución de agentes etiológicos en sepsis neonatal temprana y tardía en neonatos del Hospital de la Mujer de Sinaloa.	52
Cuadro 8.	Resistencia antimicrobiana de los microorganismos etiológicos de la sepsis neonatal.	58
Cuadro 9.	Resistencia antimicrobiana de los microorganismos por el tipo de sepsis neonatal.	60

## I. RESUMEN

**Introducción:** La sepsis neonatal actualmente es un diagnóstico muy frecuente en las salas de recién nacidos, es actualmente un problema global de salud pública afecta tanto a los países desarrollados como en vías de desarrollo. La sepsis neonatal es una afección sistémica que puede ser de origen bacteriano, viral o fúngico que es asociado con manifestaciones clínicas, muchas de ellas llevan a alteraciones hemodinámicas importantes que comprometen la vida del neonato. La resistencia de antibióticos que desarrollan los microorganismos al verse expuestos a estos da como resultado que los medicamentos se vuelvan ineficaces lo que compromete la vida siendo una amenaza para la salud pública.

**Objetivo:** Identificar los patógenos etiológicos y su resistencia antimicrobiana en neonatos con sepsis, así como sus características clínicas y epidemiológicas.

**Métodos:** se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, observacional, que incluyo a recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada por hemocultivo. Se recolectaron datos como edad gestacional, sexo, factores de riesgo, manifestaciones clínicas y pruebas de laboratorio, se revisó sensibilidad antimicrobianos y se clasifico la resistencia antimicrobiana y se asoció a las diversas características de los neonatos con sepsis confirmada.

**Resultados:** Se incluyeron 316 pacientes con sepsis confirmada, de las características epidemiológicas de los neonatos que más predominaron encontramos la prematurez, el peso bajo al nacer, el nacimiento por cesárea, APGAR normal al nacer, una escala de Silverman Andersen alterada, requiriendo intervenciones de reanimación al nacer,

las madres tenían un control prenatal inadecuado, así como una infección materna, el uso de catéter central y ventilación mecánica. Los síntomas más comunes fueron dificultad respiratoria, taquicardia y fiebre. El microorganismo aislado más común tanto en sepsis temprana como tardía fue *Staphylococcus epidermidis*, sin embargo, también en sepsis temprana *Staphylococcus hominis* y *Enterococcus faecium* y en la sepsis de inicio tardío *Candida albicans* y *Pseudomonas aeruginosa*. De las bacterias aisladas se encontró multidrogo resistencia, mientras que en los hongos extremadamente drogoresistentes. Los microorganismos aislados fueron más resistentes en sepsis tardía que en temprana.

**Conclusión:** La incidencia fue de 4% y mortalidad de 15.2%. El microorganismo aislado más común tanto en la sepsis temprana como tardía fue *Staphylococcus epidermidis*. Las bacterias aisladas de neonatos se asociaron con la categoría multidrogoresistente, mientras que los hongos con la extremadamente drogoresistentes. Los microorganismos aislados de la sepsis tardía fueron más resistentes que los de la sepsis temprana.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Neonatal sepsis is currently a very common diagnosis in newborn nurseries; it is currently a global public health problem that affects both developed and developing countries. Neonatal sepsis is a systemic condition that is associated with clinical manifestations, many of which lead to important hemodynamic alterations that compromise the life of the newborn. The antibiotic resistance that microorganisms develop when exposed to them results in medications becoming ineffective, which compromises life and is a threat to public health.

**Objective:** Identify the etiological pathogens and their antimicrobial resistance in neonate's whit sepsis, as well as their clinical and epidemiological characteristics.

**Methods:** a descriptive, retrospective, observational study was carried out, which included newborn whit a diagnosis of neonatal sepsis confirmed by blood culture. Data such as gestational age, sex, risk factors, clinical manifestations and laboratory test were collected, antimicrobial sensitivity was reviewed and antimicrobial resistance was classified and associated whit the various characteristics of the neonates that most predominated, we found prematurity, low birth weight, birth by cesarean section, normal APGAR at birth, an altered Silverman Andersen scale, requiring interventional interventions. Resuscitation at birth, the mothers had inadequate prenatal care, as well as maternal infection, the use of a central catheter, and mechanical ventilation. The most common symptoms were respiratory distress, tachycardia, and fever. The most common isolated microorganism in both early and late sepsis was *Staphylococcus epidermidis*, however, also in early sepsis *Staphylococcus hominis* and *Enterococcus faecium* and in late onset sepsis *Candida albicans* and *Pseudomonas aeruginosa*.

Multidrug resistance was found in the isolated bacteria, while extremely drug-resistant fungi were found. The isolated microorganisms were more resistant in late sepsis than in early sepsis.

Conclusion: The incidence was 4% and mortality was 15.2%. The most common isolated microorganism in both early and late sepsis was staphylococcus epidermidis. Bacteria isolated from neonates were associated with the multidrug-resistant category, while fungi were associated with the extremely drug-resistant category. Microorganisms isolated from late sepsis were more resistant than those from early sepsis.

## **I. MARCO TEORICO**

### **A. INTRODUCCION**

La sepsis neonatal actualmente es un diagnóstico muy frecuente en las salas de recién nacidos, en la actualidad, al no contar con un consenso internacional para definir claramente la sospecha de sepsis neonatal, se asume el diagnóstico en espera de un hemocultivo, dando como resultado toma de muestras innecesarias así como colocación de catéteres, administración de antibióticos y la separación del recién nacido de la madre, lo que conlleva a elevación de riesgo ante técnicas invasivas que llevan a la prolongación de estancia, incremento de gastos y estragos psicológicos en madre e hijo. Es preocupante el abuso de antibióticos lo que nos trae una problemática compleja ya que iniciar antibióticos es sencillo ante la sospecha, pero suspenderlos es una decisión difícil, lo que lleva a múltiples esquemas, multi-terapia y por tiempos prolongados sin ningún sustento científico, con un impacto en la salud del recién nacido, en la economía haciéndolo un problema de salud pública. La resistencia de antibióticos que desarrollan los microorganismos al verse expuestos a estos da como resultado que los medicamentos se vuelvan ineficaces lo que compromete la vida siendo una amenaza para la salud pública.

La sepsis neonatal es actualmente un problema global de salud pública, afecta tanto a los países desarrollados como a países de en vías de desarrollo. La sepsis neonatal es una afección sistémica que puede ser de origen bacteriano, viral o fúngico que es asociado con manifestaciones clínicas, muchas de ellas llevan a alteraciones

hemodinámicas importantes que resultan en morbilidad y mortalidad elevadas. La sepsis se clasifica de inicio temprano cuando se diagnóstica dentro de los primeros 3 días de vida y se asocia con infecciones de la madre por colonización de *Streptococcus* del grupo B y enterobacterias como *Escherichia coli*, y *Klebsiella pneumoniae* se asocian a sepsis temprana, mientras que la de inicio tardío se detecta después de los primeros 3 días de vida y se asocia con infecciones nosocomiales producida por patógenos como *Staphylococcus*, *Enterococcus* spp y enterobacteriaceae. Se estima que cerca de 4 millones de neonatos mueren por sepsis a nivel mundial, en México se estima que cerca del 50% de las muertes neonates son por sepsis.

En México hay escasos reportes sobre la incidencia de sepsis neonatal y los patógenos más prevalentes, con pocos reportes sobre resistencia antimicrobiana, y se desconoce si la resistencia de los patógenos puede cambiar el pronóstico de los neonatos infectado. En lo que respecta a Sinaloa no existen reportes de las unidades de cuidados intensivos de los diferentes municipios y hospitales. Es por ello en el presente trabajo se propone determinar las características clínicas y epidemiológicas de los neonatos con sepsis del Hospital de la Mujer de Sinaloa, así como identificar los principales patógenos que causan esta enfermedad en nuestro estado y la resistencia a antimicrobianos, asimismo evaluar el impacto de la resistencia a antimicrobianos en el pronóstico de los pacientes. La principal meta de este estudio es contar con la información sobre los patógenos más frecuentes con los que los neonatos puedan estar infectados, además, tener en cuenta cuales son los antimicrobianos a los cuales los microorganismos son más resistentes con la finalidad de indicar la mejor terapia farmacológica en el menor tiempo posible, ya que el tiempo en estos pacientes es

decisivo para el desenlace de la enfermedad. Los resultados esperados de esta propuesta es contar con las características clínicas y epidemiológicas de los neonatos, esta información ayudará a identificar factores que pueden ser determinantes para los neonatos con sepsis. Posteriormente, se espera identificar las bacterias Gram negativas, Gram positivas y hongos que están produciendo sepsis neonatal en Sinaloa, subsecuentemente se identificarán los más prevalentes en la sepsis de inicio temprano y tardío. Finalmente, se obtendrá la resistencia a antimicrobianos de los patógenos aislados de los neonatos con sepsis y se clasificaran como multirresistentes o no, con la finalidad de analizar como impacta la resistencia de los patógenos en los parámetros de laboratorio, características clínicas y pronóstico de los neonatos con sepsis.

## **B. SEPSIS NEONATAL**

La sepsis neonatal es un síndrome clínico en el recién nacido (28 días o menos de vida) manifestado por signos sistémicos de infección y aislamiento de una bacteria patógena del torrente sanguíneo (Wynn y cols., 2014). Existen varias definiciones que con el paso del tiempo han sido modificadas actualmente Sepsis se define como la disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección (Singer y cols., 2016). Los criterios de sepsis pediátrica no son precisos para los recién nacidos a término y excluyen al recién nacido pretérmino (Wynn et al. 2014, Wynn 2016, Menon y cols., 2022). Los recién nacido a término son aquellos nacidos a una edad gestacional de 37 semanas o más, los recién nacidos prematuros se subdividen en prematuros tardíos si nacen entre la semana 34-36 de edad gestacional, prematuros moderados si nacen entre la semana 32-33 de edad

gestacional, muy prematuros si nacen entre la semana 28 y 31 de edad gestacional y extremadamente prematuros si nacen menores de 28 semanas de edad gestacional (Raju y cols., 2006, Gleason y Juul 2017). El recién nacido según su etapa de desarrollo influye en las alteraciones asociadas con la respuesta inmunitaria del huésped. La sepsis en la etapa neonatal se clasifica según la edad del recién nacido al inicio de los síntomas como sepsis temprana o tardía. La sepsis de inicio temprano es aquella que aparecen los síntomas antes de los siete días de vida, aunque algunos limitan la definición a las infecciones que ocurren dentro de las primeras 72 horas de vida. La sepsis de inicio tardío se define como el inicio de los síntomas después de los 7 días de edad (American Academy of Pediatrics 2018). La patogenia es diferente dependiendo de su inicio la infección de inicio temprana se debe generalmente a transmisión vertical por líquido amniótico contaminado o durante el parto vaginal por bacterias en el tracto genital materno, la infección intraamniótica y la colonización por estreptococo del grupo B así como parto instrumentado con fórceps o la monitorización invasiva del feto también se ven implicados en la sepsis de inicio temprano. La sepsis de inicio tardío se adquiere también por transmisión vertical por una colonización del neonato que posteriormente evoluciona a infección o por transmisión por vía horizontal por contacto del personal que atiende al neonato, alteración de la piel o mucosas por procedimientos como catéteres y de fuentes externas ambientales en las unidades de cuidados intensivos neonatales, es probable que alteraciones metabólicas, hipoxia, acidosis aumenten la gravedad de la sepsis en esta etapa ya que irrumpen las defensas del recién nacido que ya se encuentra mermada por su inmaduro y poco desarrollo del sistema inmunológico.

### **C. EPIDEMIOLOGÍA DE LA SEPSIS NEONATAL**

A pesar del progreso en la salud infantil a nivel mundial en las últimas décadas hubo 2,5 millones de muertes neonatales en 2018 con una tasa de mortalidad neonatal global de 18 muertes por cada 100 nacidos vivos. En México se estiman 18,343 muertes en 2020 con una tasa de 8 muertes por cada 1000 nacidos vivos (Infantil. 2019). La gran mayoría de las muertes neonatales globales ocurren en países de ingresos medianos y bajos y se debieron en su mayoría a prematuridad en un 35%, complicaciones relacionadas con el parto 24% y sepsis neonatal 15% (Oza y cols., 2015). La sepsis neonatal tiene una incidencia global estimada de 22 por 1000 nacidos y una tasa de letalidad global de entre 11 y 19% lo que equivale a 3 millones de casos de sepsis anuales (Fleischmann-Struzek y cols., 2018). En un metaanálisis realizado en el 2018, en el cual incluyeron 15 estudios de 12 países diferentes incluidos China, Canadá, España, EUA, Alemania, Australia, Nueva Zelanda, Corea del Sur, India, Guatemala, Tailandia y Birmania, se llegó a la conclusión de que 48 neonatos por cada 100 000 personas-años padecen sepsis, y 22 sepsis grave por cada 100 000 personas-año (Fleischmann-Struzek et al. 2018). La incidencia estimada en recién nacidos de término es de 1- 2 casos por cada 1000 nacidos vivos mientras que en recién nacidos prematuros tardíos incrementa a 4.4 de cada 1000 nacidos vivos en sepsis temprana y hasta 6.3 de cada 1000 en recién nacidos vivos y en recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional fue mayor. Además es una fuente de morbilidad para los sobrevivientes ya que las secuelas suelen ser muy variables sobre todo en los trastornos del neurodesarrollo, parálisis cerebral, discapacidad visual o auditiva (Seale y cols., 2013), que disminuyen la calidad de vida no solo del individuo

sino de la familia. Por lo que la sepsis neonatal es una causa prevenible y tratable de morbilidad y mortalidad neonatal que actualmente es una prioridad a nivel mundial. En México existe poca información de la cual se reporta una mortalidad en neonatos por sepsis es alrededor de 4-15 neonatos por cada 1000 neonatos vivos, se estima que a nivel nacional que cerca del 50% de las muertes en neonates son debido a la sepsis (Rodríguez-Weber y cols., 2003) en 2015 hospital de occidente su incidencia fue de 4.7 eventos por 1000 nacidos vivos. Siendo la sepsis de inicio tardío más prevalente que la temprana, cabe mencionar que la sepsis no solamente impacta en la salud de los países, sino también en la economía de estos ya que se estima que los gastos que genera esta enfermedad son de más de 4 mil millones de dólares.

#### **D. FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS**

Como se mencionó anteriormente, la sepsis es la reacción exagerada del sistema inmune frente a un patógeno. El primer paso es el contacto de los neonatos con los microorganismos, el sistema inmune del paciente entra en acción y hace el mayor esfuerzo por contrarrestar la infección. Primeramente, el patógeno es reconocido por las células del sistema inmune del huésped, dicho reconocimiento se realizará por uno de los receptores tipo Toll, si son Gram negativas se reconocerán sus lipopolisacáridos, si son Gram positivas sus ácidos lipoteicoicos membranales (Wang y Wang 2013) lo cual desencadenará una cascada de señalización en las células inmunitarias, como resultado final la producción de citocinas y moléculas proinflamatorias. Las citocinas que se han relacionado en la respuesta inmunitaria de la sepsis son la interleucina 1, 6, 8, 12, 18, interferón gamma, y factor de necrosis

tumoral (Grobmyer y cols., 2000) el aumento de las citocinas llevará a la activación de las células endoteliales, las cuales comenzarán a reclutar leucocitos, neutrófilos y macrófagos, incrementando así el proceso de inflamación de los neonatos (Kourtis y cols., 2003, Wynn y Wong 2010) ; también se activa el sistema del complemento lo que genera actividad quimiotáctica o anafiláctica que aumenta la agregación de leucocitos y la permeabilidad vascular local en el sitio de invasión (Rittirsch y cols., 2008). Posteriormente a la inflamación, se generará el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), el cual comenzará a producir los síntomas característicos de la sepsis como lo son acidosis, hipotensión, hipoxia, posteriormente la disfunción orgánica para dar paso al daño de los tejidos (Tabbutt 2001). La sepsis se presenta cuando la respuesta inmune no controla al patógeno y no mantiene la respuesta inflamatoria en el sitio local de la infección. Existe la teoría del huésped donde las características de la sepsis son el resultado de la inflamación seguida de una respuesta antiinflamatoria compensatoria (CARS) e inmunosupresión (Casadevall y Pirofski 2003, Pirofski y Casadevall 2008, Hotchkiss y cols., 2013). El resultado es un daño colateral potencialmente mortal en los tejidos y órganos del huésped, cuya etiología aún no se conoce bien. La respuesta específica en cualquier paciente depende del patógena causal (carga y virulencia) y del huésped (características genéticas y enfermedades coexistentes), con respuestas diferenciales a nivel local, regional y sistémicos (Pirofski y Casadevall 2008). En general se cree que las reacciones proinflamatorias que van dirigidas a eliminar los patógenos que invaden son responsables del daño tisular colateral mientras que las respuestas antiinflamatorias que delimitan el daño tisular y sistémico juegan un papel importante en la mayor susceptibilidad a las infecciones. El sistema de coagulación comprende

una red de proteínas plasmáticas, células endoteliales y plaquetas que colaboran para mantener la integridad vascular; en respuesta al daño endotelial los receptores plaquetarios se exponen a sus ligandos lo que da lugar a adhesión y agregación en el endotelio, este daño vascular también expone al factor tisular el cual activa una serie de proteasas para generar trombina que transforma el fibrinógeno a fibrina formando coágulos. La trombina también activa a las células endoteliales y plaquetas. El sistema de coagulación se activa por la inflamación y posteriormente se desregula en la sepsis, en su etapa más avanzada puede ocurrir coagulación intravascular diseminada. Es claramente perjudicial la disfunción de la coagulación en la sepsis, la formación de coágulos de fibrina iniciada en respuesta de una infección e inflamación atrapa bacterias y limita la diseminación al torrente sanguíneo y a los órganos en un proceso denominado inmutrombosis (Gaertner y Massberg 2016, Gaertner y Massberg 2019). Durante la sepsis, la lesión tisular resulta de la activación incontrolada de los sistemas del complemento, de la coagulación y de la inflamación, así como de la disfunción plaquetaria. Del equilibrio entre el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y la respuesta compensatoria será el resultado de la sepsis (figura1). Los recién nacidos humanos tienen un síndrome multifactorial común de disfunción de neutrófilos que no se caracteriza por completo y contribuye a la sepsis y otras complicaciones infecciosas graves; además se ha identificado un defecto en las defensas antibacterianas de los recién nacidos: la incapacidad para formar trampas extracelulares de neutrófilos (NET) (Yost y cols., 2009).

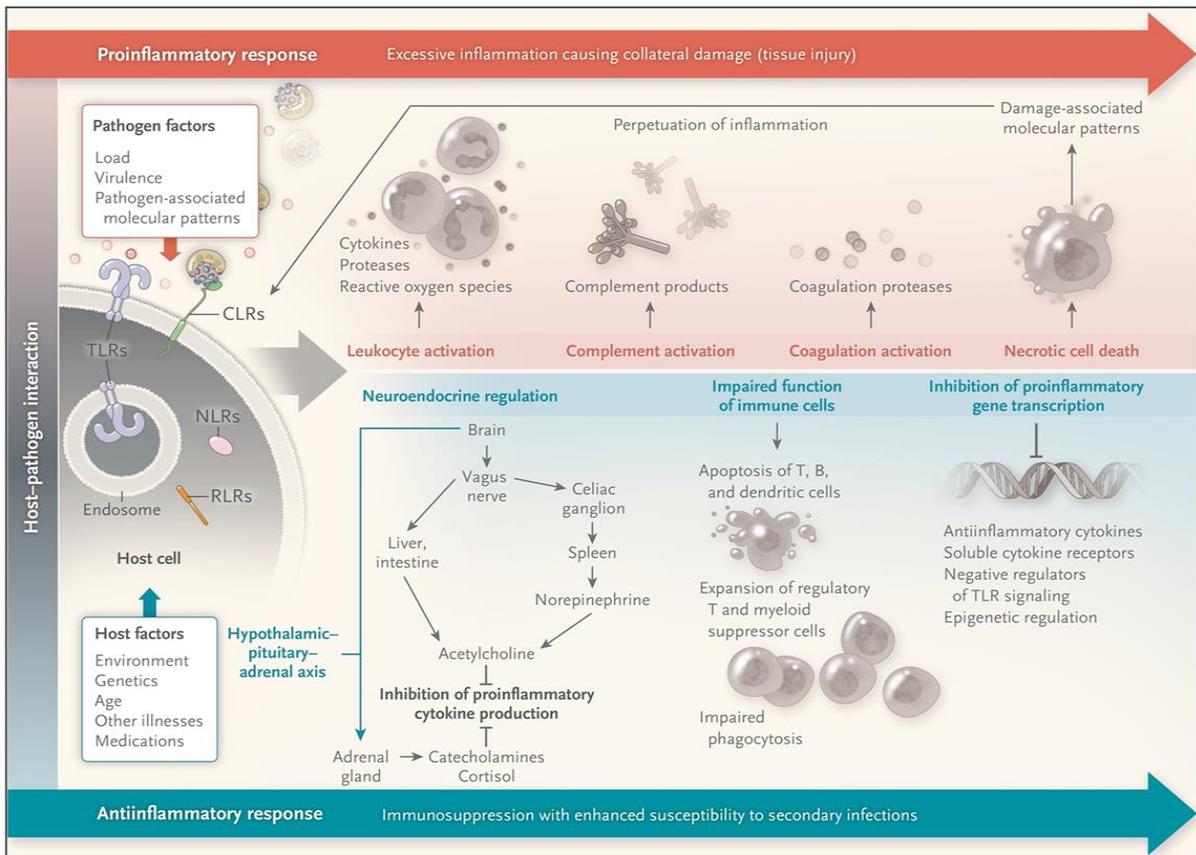


Figura 1. Fisiopatología de la Sepsis.

## SEPSIS DE INICIO TEMPRANO

La sepsis temprana se caracteriza por el tiempo en el cual se manifiestan los signos y síntomas relacionados a la sepsis, es decir dentro de las primeras 72hrs de nacido. Debido a la premura de las manifestaciones clínicas del paciente, la sepsis de inicio temprano se relaciona con la infección del neonato en el embarazo, es decir la colonización del patógeno se lleva a cabo a través de la placenta o bien la colonización inicia en el tracto genitourinario materno, lo que lleva a la contaminación de manera ascendente del líquido amniótico o bien durante el paso por el canal de parto (Benirschke 1960, Simonsen y cols., 2014).

*Streptococcus* del grupo B (GBS) y *Escherichia coli* han dominado históricamente como causas de sepsis neonatal temprana siendo entre ambos los responsables de dos tercios de estas infecciones (Bizzarro y cols., 2005, Kuhn y cols., 2010, Schrag y cols., 2016). En estados unidos se ha generalizado la profilaxis intraparto de para la enfermedad por GBS ha disminuido la incidencia de este patógeno (Schrag et al. 2016). En un estudio prospectivo observacional en varios centros hospitalarios de estados unidos observaron un reciente incremento de *Escherichia coli* sobre todo en recién nacidos prematuros (Stoll y cols., 2020). Pero, existen otros patógenos que se han aislado de neonatos con sepsis de inicio temprano, como lo son: *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae* no tipificable, otros bacilos Gramnegativos entéricos y no entericos, *Staphilococo aureus*, *Estreptococos viridans*, *Staphilococo* coagulasa negativo (Bizzarro et al. 2005, Weston y cols., 2011). No solamente bacterias se asocian a la sepsis de inicio temprano, sino también los hongos, por ejemplo, *Cándida* spp., por otro lado, virus como el de Herpes

simple, Enterovirus y Parechovirus se han asociado a este tipo de sepsis (Whitley y cols., 2007). En los pocos estudios realizados en México sobre sepsis neonatal temprana donde reportan los agentes etiológicos se observó una elevada incidencia de enterobacterias reportando hasta 72% y GBS no fue tan comúnmente aislado solo 1.3% (Pérez y cols., 2015), en otro estudio realizado se reportó *Staphylococcus* coagulasa negativo como predominante en un 42% de los casos (Anaya-Prado y cols., 2017).

### **E. SEPSIS DE INICIO TARDÍO**

La sepsis de inicio tardío generalmente se define como el inicio de los síntomas después de los 7 días de edad (American Academy of Pediatrics 2018), pero muchos autores y expertos la consideran a partir del 3er día de vida. La sepsis de inicio tardío incluye infecciones nosocomiales e infecciones adquiridas en la comunidad. Debido a la prematuros del sistema inmune de los neonatos al ser expuestos a mayor número de procedimientos o intervenciones y manipulación por el personal de salud, miembros de la familia, alimentos y equipos, representan una oportunidad para que los patógenos colonicen a los neonatos (Dong y Speer 2015). Las manos contaminadas son la fuente más común de infección en esta sepsis, cabe mencionar que los neonatos que cuentan con catéter central, son más propensos a padecer este tipo de infecciones (Bizzarro y cols., 2011). Entre los agentes etiológicos encontrados en el inicio tardío bacterias como *Streptococo del grupo B* y *Escheriachia coli* también han sido aislados, pero no son los más comunes. Entre los más comunes se encuentran: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus* coagulasa negativo son las más prevalente

específicamente los resistentes a meticilina (MRSA), otras bacterias aisladas son *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella*, *enterobacter*, *Listeria*, *N. meningitidis*, otros bacilos entéricos y no entéricos, *Salmonella*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Neisseria gonorrhoeae* *Neisseria meningitidis*, *Ureaplasma spp* y *Mycoplasma hominis* de adquisición nosocomial: *Citrobacter*, *Enterococcus*, *Pseudomonas*, *Serratia* (Gordon y Isaacs 2006, Shim y cols., 2011, Agarwal y Sankar 2016). También es común aislar hongos de los neonatos, principalmente *Candida spp* (Stoll y cols., 2004).

#### **F. FACTORES DE RIESGO NEONATALES Y MATERNOS RELACIONADOS CON LA SEPSIS**

Existen factores tanto de la madre como en el neonato que se han asociado al desarrollo de la sepsis neonatal, a continuación, discutiremos algunos de ellos.

En los recién nacidos el factor de riesgo más importante para el desarrollo de esta enfermedad son la prematurez y el peso bajo al nacer (Shane y cols., 2017) Los neonatos de pretérmino y peso bajo al nacer tienen de 3 a 10 veces más probabilidades de padecer sepsis neonatal. Por otro lado, la disfunción inmunitaria y la ausencia de IgG materna, adquirida transplacentaria se asocia a sepsis neonatal, al igual que niveles bajos de vitamina D en neonatos (Cetinkaya y cols., 2015). Además, el uso de dispositivos invasivos en neonatos como lo son accesos intravenosos por tiempo prolongado, intubación endotraqueal, multipunciones, representan factores de riesgo para que los microorganismos infecten a los recién nacidos (Odabasi y Bulbul 2020). Finalmente, la atención neonatal inadecuada, partos en hogares, prácticas

insalubres de parto y mal manejo del cordón umbilical, representan riesgos para padecer sepsis neonatal (Osrin y cols., 2004).

Entre los factores de riesgo maternos, la infección intraamniótica representa uno de los riesgos más importantes para que el neonato padezca sepsis, pero existen otros como, historial de infecciones, la virulencia del microorganismo que infecta a la madre, ruptura temprana de membranas, fiebre materna intraparto, parto prematuro, enfermedades adyacentes de la madre, procedimientos invasivos a la madre, predisposición genética (Puopolo y cols., 2011, Polin y cols., 2012). Dentro de las infecciones intraamnióticas, la bacteria que infecta a las madres durante el embarazo y se asocia con mayor fuerza a la sepsis neonatal, es *Streptococcus* del Grupo B, cerca de 2 de cada 1000 neonatos desarrollan sepsis por esta bacteria y el 50% de estos mueren (Larsen y Sever 2008). La prevalencia de esta bacteria en embarazadas puede llegar a ser hasta el 37%, dicha prevalencia puede variar dependiendo el país (Eren y cols., 2005) en México se desconoce la prevalencia (Palacios-Saucedo y cols., 2017).

## **G. MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Las manifestaciones clínicas van desde síntomas sutiles hasta cuadros realmente graves como lo es el choque séptico. Con falla multiorgánica. Los signos y síntomas son inespecíficos e incluyen inestabilidad térmica (fiebre o hipotermia) irritabilidad, letargo, síntomas respiratorios como la taquipnea el quejido o hipoxia, intolerancia a la alimentación, taquicardia, mala perfusión e hipotensión (Wilson y cols., 2015). Al ser los signos y síntomas de la sepsis neonatal muy inespecíficos y sutiles, identificar a

los recién nacidos que tienen factores de riesgos con alto índice de sospecha cuando presenta alteraciones en su alimentación y actividad. También los signos y síntomas de sepsis neonatal pueden presentarse in útero con datos de sufrimiento fetal durante el trabajo de parto y en el parto como lo son la taquicardia fetal intraparto por infección intraamniótica, el líquido teñido de meconio se asocia a 2 veces mayor riesgo de sepsis (Escobar y cols., 2000). El puntaje de Apgar  $\leq 6$  se ha asociado a 36 veces más riesgo de sepsis (Soman y cols., 1985). La temperatura inestable o distermia puede presentarse sobre todo en recién nacidos prematuros que presentan generalmente hipotermia (Wilson et al. 2015), en el recién nacido de término presentan más frecuentemente fiebre y si es persistente es altamente indicativa de infección (Voora y cols., 1982, Osborn y Bolus 1985). El 85% de los recién nacidos con sepsis presentan dificultad respiratoria (Stoll y cols., 2011), la apnea es menos común, ocurre en el 38% de los casos es más frecuente en los prematuros que en los nacidos a término, pero también es un síntoma clásico de sepsis por EGB de inicio tardío. La sepsis temprana se asocia con hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, la cual tiene alta mortalidad. Las alteraciones de la frecuencia cardiaca como taquicardia y bradicardia son frecuentes en sepsis, pero no son específicas. La mala perfusión y la hipotensión son marcadores más sensibles. En un estudio en estados unidos de vigilancia nacional se encontró que el 40% requirieron expansión de volumen y el 29% apoyo con vasopresores. Las manifestaciones neurológicas incluyen letargo, hipotonía, rechazo al alimento, irritabilidad y convulsiones (Wilson et al. 2015).

## H. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

Los recién nacidos con signos y síntomas de sepsis requieren un abordaje temprano una rápida evaluación e inicio de terapia antibiótica (Puopolo y cols., 2018) El primer paso para el diagnóstico de los neonatos con sepsis es identificarlos por sus manifestaciones clínicas, ya que estas pueden ser sutiles e inespecíficas, las pruebas de laboratorio se realizan en cualquier neonato con factores de riesgo y/o con síntomas sugerentes de sepsis. (Puopolo y cols., 2019). La evaluación consiste en la revisión del embarazo, trabajo de parto, factores de riesgo de sepsis y el uso y duración si corresponde de la profilaxis antibiótica materna, el examen físico completo y las pruebas de laboratorio. El estándar de oro para el diagnóstico de sepsis sigue siendo el cultivo en los fluidos que deberían ser estériles, como lo son la sangre, líquido cerebroespinal, orina, líquido pleural, líquido peritoneal, entre otros, el más utilizado es el hemocultivo (Wilson et al. 2015). La desventaja de este método es el tiempo que toma obtener los resultados, que van de horas a días (Garcia-Prats y cols., 2000) así como la estricta técnica de toma para evitar contaminación de la muestra y el requerimiento de volumen de sangre que en prematuros extremos podría ser difícil de obtener por lo que se está buscando alternativas como los minihemocultivos (del Rey-Pineda y cols., 2018). Sin embargo, la especificidad y la sensibilidad de esta técnica son muy elevados aproximadamente 90% en la sepsis, en comparación a otros métodos (Gerdes 2004). Entre la evaluación diagnostica completa incluye el cultivo de sangre, punción lumbar, biometría hemática completa con diferencial y recuento de plaquetas de preferencia obtenida de 6 a 12 horas después del parto son más predictivos de sepsis (Rozycki y cols., 1987, Newman y cols., 2010), radiografía de

tórax, cultivos de secreción traqueal si se encuentra intubado. Se utilizan varios reactivos de fase aguda para identificar a los recién nacidos infectados, muchas de ellas tienen alta sensibilidad, pero carecen de especificidad, lo que resulta en un pobre valor predictivo (Malik y cols., 2003). Ningún biomarcador o panel de pruebas de detección es lo suficientemente sensible para detectar de forma fiable la sepsis neonatal (Iroh Tam y Bendel 2017). Los niveles de proteína C reactiva es utilizada para apoyar el diagnóstico a los neonatos con sospecha de sepsis, la cual se eleva rápidamente como respuesta al estímulo de las IL-1 y el TNF, citocinas elevadas en el proceso de sepsis, su vida media es de 24-48 h y se tarda de 10 a 12 h para obtener los niveles de este marcador (Hedegaard y cols., 2015) pero una variedad de afecciones inflamatorias no infecciosas también pueden causar su elevación incluyendo fiebre materna, sufrimiento fetal, parto estresante, asfixia perinatal, aspiración de meconio y hemorragia intraventricular (Pourcyrous y cols., 1993) por lo que una sola medición de PCR no es diagnóstica de sepsis neonatal ya que carece de suficiente sensibilidad (62%) y especificidad (74%) (Brown y cols., 2019). Sin embargo la evaluación secuencial de PCR puede ayudar a respaldar un diagnóstico de sepsis y si permanece normal es poco probable que se produzca una sepsis bacteriana neonatal (Puopolo et al. 2018); la procalcitonina es un péptido precursor de la calcitonina, es liberado por las células parenquimatosas en respuesta a las toxinas bacterianas, lo que lleva a niveles séricos elevados en pacientes con infecciones bacterianas (Maniaci y cols., 2008, Vouloumanou y cols., 2011). se eleva 2-4h después de la exposición del neonato al patógeno, y su vida media es de 24-30h (Dandona y cols., 1994). En una revisión sistemática se encontró una sensibilidad de 72-79% y especificidad de 72-90% (Hedegaard y cols., 2015) aunque es un buen biomarcador

no es confiable como único o principal indicador de diagnóstico de sepsis; las citocinas proinflamatorias, como la interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral alfa, como las citocinas antiinflamatorias (interleucina -4 e interleucina -10) aumentan en los bebés infectados en comparación con los que no tienen infecciones (Panero y cols., 1997, Arnon y Litmanovitz 2008, Sherwin y cols., 2008, Zhou y cols., 2015). Existen otros marcadores moleculares que se han propuesto para diagnosticar la sepsis en los neonatos como lo son el amiloide sérico A (Yuan y cols., 2013), proteína de unión a lipopolisacárido (Behrendt y cols., 2004) y también el antígeno de superficie celular CD64 que también tienen una alta sensibilidad para identificar recién nacidos con sepsis (Lynema y cols., 2015), sin embargo en la práctica clínica son poco usados. El diagnóstico de la sepsis neonatal es un área que debe de seguir explorándose ampliamente, con la finalidad de obtener los resultados lo más rápido posible, así se le podrá proporcionar la terapia farmacológica ideal para los pacientes.

## **I. TERAPIAS FARMACOLÓGICAS EN LA SEPSIS NEONATAL**

La terapia que se les proporciona a los neonatos con sepsis se puede dividir en dos, 1) terapia empírica, y 2) terapia definitiva, se les proporciona a los neonatos con germen aislado. La terapia empírica su indicación es un recién nacido con mala apariencia, síntomas clínicos incluido inestabilidad de temperatura o los síntomas respiratorios, cardiocirculatorios o neurológicos, pleocitosis del líquido cefalorraquídeo, corioamnionitis materna confirmada o sospechada (infección intraamniótica), alto riesgo de sepsis basado en una calculadora de riesgo validada. Si contamos con el aislamiento del germen por cultivo para podemos proporcionar la terapia adecuada

según marque el antibiograma, sino es así y es necesario iniciar los tratamientos empíricos, primeramente, deben incluir, se debe basar en los patrones de resistencia a los antimicrobianos de los aislados bacterianos comúnmente detectado en la unidad de cuidados intensivos neonatales o en entornos comunitarios. La terapia empírica debería de iniciarse con ampicilina y un aminoglucósido como gentamicina o amikacina, y en sepsis tardía ampicilina y una cefalosporina de 3ra generación, son regímenes apropiados que brindan cobertura empírica para estos organismos hasta que los resultados del cultivo estén disponibles. Sin embargo, también se deben tomar en cuenta los patrones locales de resistencia a los antibióticos. Entonces la elección inicial de antimicrobianos parenterales para sospecha de sepsis en recién nacidos se basa en la edad del neonato, los patógenos probables, los patrones de susceptibilidad de los organismos en la sala de cuidados intensivos neonatales y en la presencia de una fuente aparente de infección (Stoll et al. 2011, Puopolo et al. 2018). Los estudios disponibles más actuales, los aislamientos de sepsis neonatal temprana comprobada mediante cultivo fueron susceptibles a ampicilina y aminoglucósidos en más del 90% (Muller-Pebody y cols., 2011, Stoll y cols., 2020). El uso de ampicilina y cefalosporina de 3ra generación no es más efectivo que ampicilina más aminoglucósido (Clark y cols., 2006). La aparición de organismos gramnegativos resistentes a las cefalosporinas puede ocurrir si se usan las cefalosporinas de manera rutinaria (Bryan y cols., 1985), debemos recordar que las cefalosporinas no son activas contra *Listeria monocytogenes* por lo que no debería ser nuestra primera elección. En organismos Gramnegativo multirresistente se prefiere un carbapenem para la terapia empírica. En pacientes hospitalizados desde su nacimiento son los que podrían adquirir un germen multidrogoresistente en este caso se indica vancomicina en lugar de ampicilina

(Sánchez y cols., 2016). En sospecha de meningitis cefalosporina 3ra-4ta generación con ampicilina y aminoglucósido. Si se sospecha neumonía ampicilina y aminoglucósido. En infecciones de piel o tejidos blandos vancomicina (Fortunov y cols., 2006). En infección relacionada con el catéter se debe iniciar el tratamiento con vancomicina y aminoglucósido y en sospecha de origen intestinas se debe agregar clindamicina o metronidazol al régimen terapéutico para mejorar la cobertura. En recién nacidos con sepsis comprobada por cultivo el curso habitual de la terapia es de 10 días (Katz y cols., 1998, Wilson et al. 2015).

Las intervenciones inmunoterapéuticas adyuvantes como infusión de inmunoglobulina intravenosa, trasfusión de granulocitos, factor estimulante de colonias de granulocitos y granulocitos y macrófagos, pentoxifilina, se han estudiado en la sepsis neonatal, pero no deber administrarse de forma rutinaria, ya que no se ha demostrado que mejoren de manera concluyente los resultados (Ohlsson y Lacy 1999, Cohen-Wolkowicz y cols., 2009, Pammi y Haque 2015). La prevención de la sepsis neonatal temprana se realiza con la profilaxis para GBS; en la sepsis tardía se centra en las medidas de control de infecciones existen estrategias para reducir las infecciones nosocomiales en la unidad de cuidados intensivos neonatales como la higiene de manos, el cuidado del catéter, evitar el hacinamiento, uso juicioso de antibióticos. La terapia profiláctica incluye la lactoferrina y probióticos, pero actualmente no se recomienda su uso rutinario ya que su efecto parece ser pequeño y aún existe incertidumbre al respecto (Costeloe y cols., 2016, Pammi y Suresh 2020).

A menudo es difícil diferenciar la sepsis neonatal de otras condiciones. Sin embargo, dada la morbilidad y mortalidad de la sepsis neonatal, se deberá proporcionar terapia antibiótica empírica en espera de diagnóstico definitivo por cultivos.

## **J. RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS EN LA SEPSIS NEONATAL**

La resistencia a los antibióticos es un problema global que afecta a todo el mundo y la sepsis neonatal no es la excepción. La resistencia a antimicrobianos ha incrementado año tras año, el uso indiscriminado de los antimicrobianos en la práctica clínica, la industria de alimentos, agricultura, entre otros ha llevado a la resistencia a antimicrobianos a ser uno de los 10 retos de la humanidad actual en salud pública, siendo un serio problema también en la sepsis neonatal (World Health 2021). En la sepsis neonatal, se estima que los patógenos etiológicos han incrementado del 50-70% de la resistencia a los antimicrobianos, gran parte de la resistencia es a antibióticos de primera opción como lo son ampicilina, gentamicina y cefalosporinas, además, se han identificado altos porcentajes de patógenos multidrogo resistentes (Magiorakos y cols., 2012, Chaurasia y cols., 2019). Un estudio realizó la búsqueda de documentación de la resistencia a los antimicrobianos entre bacterias que han producido sepsis neonatal como *S. aureus*, *E. coli* y *Klebsiella* spp., de dos periodos 1991-1995 vs 1996-2007. *S. aureus* tuvo aumento de resistencia 0% a 46%, 25% y 17% en cotrimoxazol, cloranfenicol y gentamicina, respectivamente. *Klebsiella* spp., de 33% a 97%, 76%, 66% en ampicilina, cloranfenicol y ceftriaxona, respectivamente. *E. coli* de 8% a 72% en ampicilina, de 40% a 78% en cotrimoxazol, de 20% a 44% en cloranfenicol (van den Hoogen y cols., 2010).

La resistencia a los antimicrobianos pone en riesgo la eficacia del tratamiento a infecciones por bacterias y hongos. Se produce cuando los microorganismos sufren cambios por diversos mecanismos al estar expuestos a antimicrobianos y da como consecuencia fármacos ineficaces para combatir enfermedades infecciosas que podrían producir prolongación de la enfermedad, discapacidad y muerte, así como aumento de costos de atención sanitaria.

Las bacterias desarrollan mecanismos de resistencia a antibióticos que pueden ser por mutación del receptor, modificación enzimática del antibiótico, crea impermeabilidad al cerrar sus poros, o aspira y expulsa los compuestos tóxicos del antibiótico.

Existen múltiples definiciones de multidrogoresistencia, un grupo de expertos internacionales en manera conjunta con el Centro Europeo para la prevención y el control de enfermedades (ECDC) y el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) crearon una terminología internacional estandarizada para describir los perfiles de resistencia adquirida en bacteria que a menudo son responsables de infecciones asociadas a la atención y propensas a la resistencia de múltiples antimicrobianos, se construyeron categorías de antimicrobianos según la sensibilidad de cada microorganismo. Definiéndose como multidrogoresistencia (MDR) como la no susceptibilidad al menos un agente en tres o más categorías de antimicrobianos; extremadamente resistente (XDR) se definió como la no susceptibilidad a al menos un agente en todos los casos excepto dos o menos (es decir, siguen siendo susceptibles a solo una o dos categorías) y la panresistencia (PDR) se definió como la no susceptibilidad a todos los agentes de todas las categorías

de antimicrobianos. Se deben analizar los aislados bacterianos contra todos o casi todos los agentes antimicrobianos dentro de las categorías antimicrobianos.

La resistencia a antimicrobianos es un problema que seguirá creciendo globalmente, el tener guías de referencia locales, nacionales e internacionales sobre la resistencia de los patógenos que producen sepsis, será de gran ayuda para poder elegir el mejor tratamiento de los pacientes e instalar estrategias para disminuir el abuso de antibióticos (Magiorakos y cols., 2012).

**Cuadro 1. Definiciones de multidrogo resistente (MDR) extensamente drogoresistente (XDR) y pandrogo resistente (PDR) bacteriana.**

Bacteria	MDR	XDR	PDR
<b><i>Staphylococcus aureus</i></b>	El cultivo muestra ser no sensible al menos a 1 agente en $\geq 3$ categorías de antimicrobianos.	El cultivo es no sensible al menos 1 agente en todas excepto en 2 o menos categorías de antimicrobianos.	
<b><i>Enterococcus spp</i></b>	El cultivo muestra ser no sensible al menos a 1 agente en $\geq 3$ categorías de antimicrobianos	El cultivo es no sensible al menos 1 agente en todas excepto en 2 o menos categorías de antimicrobianos.	
<b><i>Enterobacteriaceae</i></b>	El cultivo muestra ser no sensible al menos a 1 agente en $\geq 3$ categorías de antimicrobianos	El cultivo es no sensible al menos 1 agente en todas excepto en 2 o menos categorías de antimicrobianos.	No sensible a todos los agentes en todas las categorías para cada bacteria.
<b><i>Pseudomona aeruginosa</i></b>	El cultivo muestra ser no sensible al menos a 1 agente en $\geq 3$ categorías de antimicrobianos	El cultivo es no sensible al menos 1 agente en todas excepto en 2 o menos categorías de antimicrobianos.	
<b><i>Acinetobacter spp</i></b>	El cultivo muestra ser no sensible al menos a 1 agente en $\geq 3$ categorías de antimicrobianos	El cultivo es no sensible al menos 1 agente en todas excepto en 2 o menos categorías de antimicrobianos.	

Magiorakos AP y cols., 2012

### III. PLANTEAMIENTO Y DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La sepsis neonatal es un problema de salud pública no solamente en México, sino a nivel mundial. Se estima que 28 neonatos mueren por sepsis de cada 1000 vivos, cerca de 4 millones de neonatos mueren por año a nivel mundial debido a esta enfermedad, de hecho, el 95% de estas muertes son en países en vía de desarrollo. En lo que respecta a México, existe escasa información sobre la prevalencia de esta enfermedad, en el 2003 se informó que la mortalidad en neonatos en México por sepsis fue alrededor de 4-15 neonatos por cada 1000 vivos, se estima que a nivel nacional que el 50% de las muertes en neonates son debido a la sepsis. Siendo la sepsis de inicio tardío más prevalente que la temprana. Por otro lado, la resistencia a antimicrobianos ha incrementado año tras año, el uso indiscriminado de los antimicrobianos en la práctica clínica, la industria de alimentos, agricultura, entre otros ha llevado a la resistencia a antimicrobianos a ser uno de los 10 retos de la humanidad actual en salud pública, siendo un problema también en la sepsis neonatal. La sepsis neonatal también tiene un gran impacto en la economía mundial, ya que se invierten más de 4 mil millones de dólares en esta enfermedad. En México y en nuestro estado existen 3 grandes problemas respecto a la sepsis neonatal, 1) no hay estudios recientes sobre la prevalencia de sepsis neonatal a nivel nacional y estatal, 2) se desconocen los patógenos más prevalentes que ocasionan sepsis (tanto de inicio temprana como tardío) en México y en nuestro estado, los cuales pueden variar dependiendo de las características de la región y finalmente 3) no hay reportes recientes sobre los antimicrobianos a los cuales son resistentes los patógenos más frecuentes en México y el impacto que puede tener la resistencia en el pronóstico de

los pacientes. Dichos problemas hacen que el diagnóstico de la sepsis neonatal sea más complicado, aumentando las probabilidades de muerte esta enfermedad.

#### **IV. JUSTIFICACIÓN**

La sepsis neonatal es un problema de salud pública que ha captado atención de las autoridades sanitarias a nivel mundial y también en México. Esta enfermedad puede provocar la defunción de cerca de 4 millones de neonatos, y en México aproximadamente 15 neonatos por cada 1000 vivos. El problema en México es la escasa información existente relacionada con esta enfermedad, es decir microorganismos etiológicos y la resistencia a antimicrobianos de estos, así como la asociación de la resistencia con los rasgos clínicos de los neonatos. El carecer de toda esta información lleva a tomar lapsos prolongados de tiempo para elegir el tratamiento ideal para los neonatos que son diagnosticados con sepsis, ya que el tiempo para la administración de un tratamiento correcto en esta enfermedad en neonatos es un factor determinante en el pronóstico del paciente. Es por ello que en el presente trabajo se propone el identificar las características epidemiológicas, clínicas de los neonatos, los patógenos causantes de la sepsis neonatal, ya sea de inicio temprano o tardía, así como la resistencia a los antimicrobianos, finalmente se buscarán asociaciones de la resistencia antimicrobiana con los rasgos clínicos y epidemiológicos de los neonatos. Esta información, ayudará a los médicos a poder conocer los microorganismos más prevalentes que causan sepsis neonatal en nuestra entidad, así como los fármacos a los cuales los microorganismos son más resistente, así como los rasgos de los neonatos que podrían estar asociados con la resistencia a los antimicrobianos. De esta manera, se podrá contar con información para la elección oportuna y precisa de los tratamientos para la sepsis neonatal, como resultado se obtendrá la disminución de la

mortalidad de esta enfermedad nuestro estado, así como los costos que genera la sepsis neonatal.

## **V. HIPÓTESIS**

Las cepas de bacterianas y hongos aislados de neonatos nacidos en el Hospital de la Mujer del estado de Sinaloa diagnosticados con sepsis neonatal presentan diferentes perfiles de resistencia a los principales antibióticos y antifúngicos utilizados para el control y tratamiento de sepsis temprana y/o tardía.

## **VI. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Identificar los patógenos etiológicos y la resistencia antimicrobiana en neonatos con sepsis del Hospital de la Mujer de Sinaloa, así como sus características clínicas y epidemiológicas.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Determinar las características epidemiológicas, clínicas y paraclínicas de neonatos con sepsis del Hospital de la Mujer de Sinaloa.
2. Identificar los patógenos etiológicos de la sepsis neonatal tanto temprana como tardía del Hospital de la Mujer de Sinaloa.
3. Determinar la resistencia a antimicrobianos de los patógenos aislados de neonatos con sepsis del Hospital de la Mujer de Sinaloa.

## **VII. MATERIALES Y METODOS**

### **A. CARACTERÍSTICAS DEL LUGAR DONDE SE REALIZARÁ EL ESTUDIO**

El presente estudio fue realizado en diferentes localidades, los expedientes y la información de los neonatos, se tomaron del Hospital de la Mujer de Sinaloa. Por otro lado, la información fue organizada, analizada y procesadas en los laboratorios de biología celular y molecular de la Facultad de Medicina-UAS.

### **B. DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO**

Se trató de un estudio transversal, analítico, observacional, con enfoque retrospectivo, en el cual se analizaron de manera longitudinal características clínicas, epidemiológicas de los pacientes, así como los patógenos que causan sepsis y su resistencia a antimicrobianos en el periodo comprendido de agosto del 2021 a abril del 2023 a través de un muestreo por conveniencia.

### **C. POBLACIÓN DE ESTUDIO**

En el presente estudio se incluyeron los expedientes de neonatos nacidos en el Hospital de la Mujer de Sinaloa en el periodo de agosto del 2021 a abril del 2023.

### **D. CRITERIOS DE SELECCIÓN**

Criterios de inclusión:

Expedientes de neonatos nacidos en el Hospital de la Mujer de Sinaloa diagnosticados con sepsis neonatal mediante un hemocultivo.

Criterios de exclusión:

Expedientes de neonatos nacidos en el Hospital de la Mujer que son negativos para hemocultivo por lo tanto sepsis.

Criterios de eliminación:

Expedientes de neonatos nacidos en el Hospital de la Mujer de Sinaloa que no cuentan con al menos un registro de signos vitales y estudios de laboratorio.

## **E. GENERACIÓN DE BASE DE DATOS**

Una vez obtenidos los expedientes de los pacientes, se procedió a la generación de la base de datos, dicha base se realizó en el programa Excel, posteriormente se transfirió al programa estadístico SPSS versión 20 (IBM). En la base de datos se incluyeron las características clínicas, paraclínicas, antropométricas, epidemiológicas de los neonatos del hospital de la Mujer, así como los patógenos que causen sepsis y su resistencia antimicrobiana.

## **F. IDENTIFICACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS, PARACLÍNICAS Y PATÓGENOS QUE OCASIONAN SEPSIS EN NEONATOS DEL HOSPITAL DE LA MUJER.**

Las características epidemiológicas, clínicas, paraclínicas y los patógenos aislados de los neonatos con sepsis se tomaron de los expedientes clínicos de los neonatos. Se tomaron los parámetros de laboratorio relacionado con sepsis como leucocitos, monocitos, neutrófilos, plaquetas, proteína C reactiva, procalcitonina entre otros. Por otro lado, los parámetros epidemiológicos de los neonatos fueron peso, longitud, tipo de parto, semanas de gestación, género, alteraciones adyacentes de los neonatos, severidad de la enfermedad, tiempo de estadía de terapia intensiva, entre otros. De la

misma manera, los patógenos que hayan producido sepsis en los neonatos, fueron identificados de los expedientes clínicos de los pacientes del Hospital de la Mujer, para ser introducidos a la base de datos y ser analizados. Se identificaron los patógenos más prevalentes de manera general, así como los más prevalentes en la sepsis de inicio temprano y tardío.

## **G. RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE LOS PATÓGENOS CAUSANTE DE SEPSIS EN NEONATOS**

Una vez identificados los patógenos etiológicos de la sepsis neonatal, se procedió a identificar la resistencia a los antimicrobianos, dicha información también fue tomada de los expedientes clínicos de los pacientes. El personal del Laboratorio del Hospital de la Mujer fue el encargado de realizar los estudios de resistencia a los antimicrobianos. Adicionalmente, las bacterias fueron clasificadas dependiendo a su resistencia en multidrogo resistente (MDR) (cepas resistentes a  $\geq 3$  categorías), extremadamente resistentes (XDR) (aquellas resistente a  $\geq 6$  categorías de antibióticos) o pan-drogo (PDR) (resistentes a todos los antibióticos probados) (Magiorakos y cols., 2012). Por otro lado, los hongos fueron considerados MDR aquellos que resistentes a más de un antifúngicos en dos clases de antifúngicos, mientras que XDR aquellos resistentes a más de un antifúngico en 3 clases de antifúngicos y PDR, resistente a las 4 clases de antifúngicos (Arendrup y Patterson 2017, Jacobs y cols., 2022).

## **H. ASPECTOS ÉTICOS**

De acuerdo al artículo 17 del reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud se considera una investigación sin riesgo, ya que se

realizará revisión de base de datos en expediente electrónico, y el seguimiento de la evolución de los pacientes, respetándose los principios éticos básicos (1987).

Se respetó lo establecido en la norma oficial mexicana NOM-012-SSA3-2012, que Establece los Criterios para la Ejecución de Proyectos de Investigación para la Salud en Seres Humanos, donde se menciona que en los casos de investigaciones sin riesgo o con riesgo mínimo, la carta de consentimiento informado no será requerida para la autorización de proyectos, por lo que en este estudio al ser considerado sin riesgo no se incluye carta de consentimiento informado, se respetara además la confidencialidad de los datos personales de cada uno, no se cobrará cuotas (2012).

Se siguieron los lineamientos éticos de la declaración de Helsinki en la cual se establecen los principios básicos que todo médico debe de tener para con los pacientes, sobre todo al momento de realizar una investigación, dichas investigaciones deben tener como propósito comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades, así como mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas y aunque este sea el objetivo primario jamás deberá ir por encima de los derechos e intereses de la persona que participa en la investigación.

Finalmente, este estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital de la Mujer No. 202206-11.

## **I. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS**

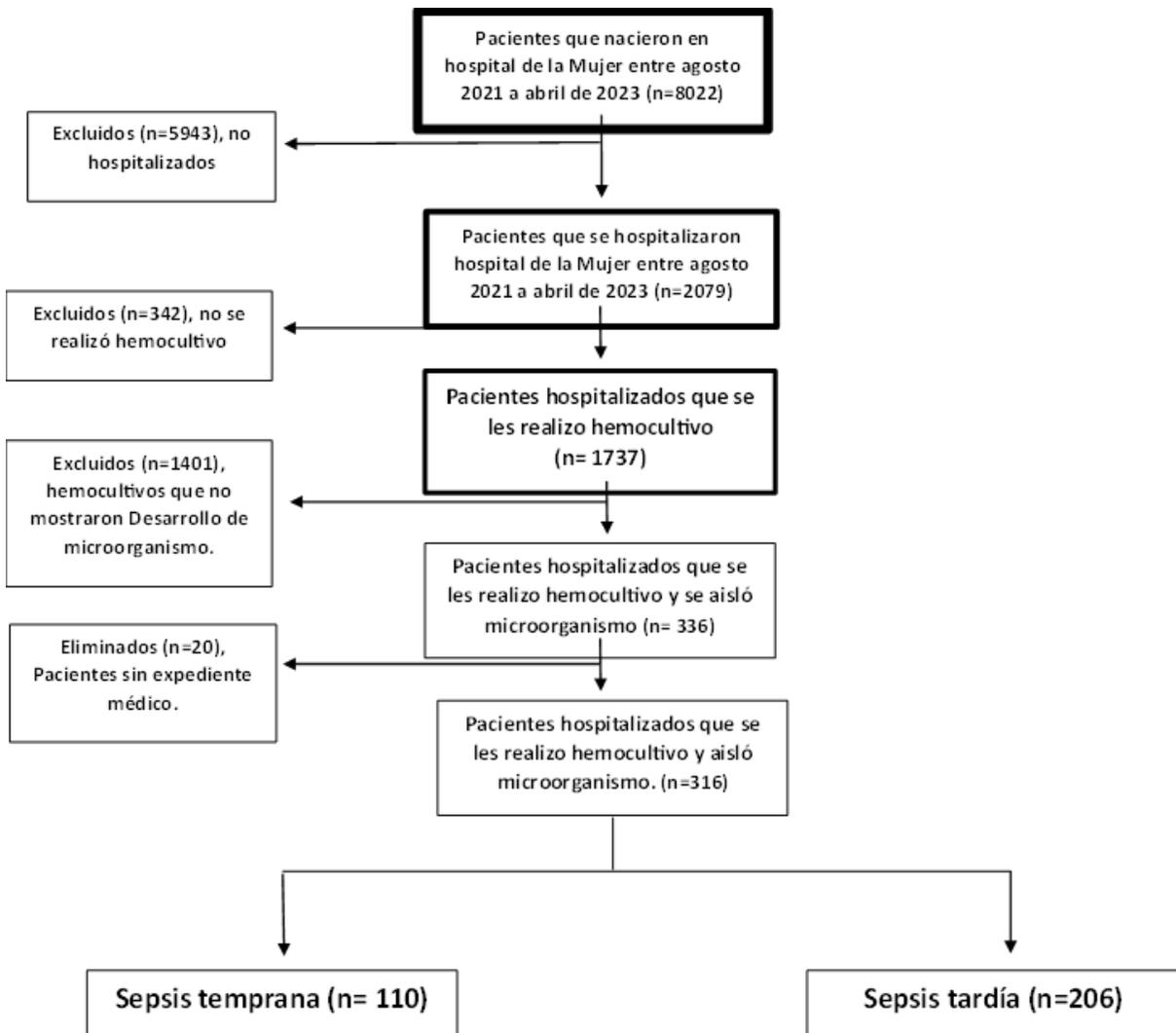
Se utilizó el programa SPSS versión 20 (IBM) para crear bases de datos y hacer los análisis estadísticos. Se utilizaron la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la normalidad de la muestra. Para el ordenamiento de las variables cuantitativas se utilizó con medidas de tendencia central, de media, moda, mediana, de dispersión con

desviación estándar y varianza. Para las variables cualitativas porcentajes y frecuencias. Para hacer comparaciones entre variables cualitativas se utilizó la prueba de Xi cuadrada y se tomó el valor de  $p < 0.05$  como significativo. En variables cualitativas, se utilizaron T de student o U de Mann Whitney según su distribución en la campana de Gauss.

## **VIII. RESULTADOS**

### **A. POBLACIÓN DE ESTUDIO, NEONATOS CON SEPSIS INCLUIDOS DEL HOSPITAL DE LA MUJER DE SINALOA.**

Del total de 8 mil 382 neonatos que nacieron en el Hospital de la Mujer de Sinaloa entre el 1 de agosto de 2021 y el 30 de abril de 2023, en este estudio se incluyeron 314 recién nacidos con sepsis, en la Figura 2 se muestra la distribución de los recién nacidos incluidos y excluidos en este estudio. De los más de 8 mil neonatos nacidos en el hospital, 6,705 se descartaron porque no fueron hospitalizados, de los 1,731 neonatos hospitalizados, 60 fueron excluidos debido a que no se les realizó hemocultivo para identificación de microorganismos. Del resto de los neonatos, 1,401 fueron descartados ya que fueron negativos para microorganismos en el hemocultivo, del restante de 366, veinte fueron eliminados por no contar con expediente clínico, lo que indica una incidencia de sepsis neonatal aproximadamente del 4% en el Hospital de la Mujer de Sinaloa (tomando en cuenta los 366 neonatos con microorganismos aislados) (Figura 2).



**Figura 2. Distribución de neonatos incluidos y excluidos del estudio.**

## **B. CARACTERÍSTICAS DE LOS NEONATOS CON SEPSIS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO.**

Los rasgos epidemiológicos y clínicos, así como los datos de laboratorio de los recién nacidos con sepsis se muestran en el Cuadro 2. Dentro de los rasgos epidemiológicos de los recién nacidos, el 57% (181/316) eran hombres, el 42% (132/316) eran mujeres, y 1% (3/316) no determinado. Respecto al peso al nacer, el 63.3% tuvo un peso bajo al nacimiento, correspondiendo el 36.7% (116/316) peso > 2500g, proporciones similares se encontraron en neonatos que pesaron 1500-2499g y 1000-1499g (21.2%, 67/316 y 22.5%, 71/316, respectivamente) y el 19.6% (62/316) pesó <999g. En cuanto a las semanas de gestación, se encontraron prematuros en se identificaron proporciones entre prematuros 69.6% (220/316) y 30.4% de término por semanas de gestación (SG), mientras que la mayor proporción de prematuros se encontró en neonatos extremadamente prematuros con <28 SG (22.2%, 70/316), (Cuadro 1). La cesárea fue más prevalente (57.6%, 182/316) que el parto vaginal (42.4%, 134/316). En la puntuación APGAR en el primer minuto de vida, la mayoría de los recién nacidos obtuvieron >7 (58.9%, 186/316), seguido de 04 a 6 (30.9%, 125/316) y <3 (10.2%, 32/316). En la escala de dificultad respiratoria al nacer Silverman Andersen a los 10 minutos de vida se encontró alterada en 52.8% (167/316) correspondiendo sin dificultad respiratoria (47.2%, 149/316), dificultad respiratoria leve 38.3% (121/316), dificultad respiratoria moderada 14.2% (45/316) y dificultad respiratoria severa 0.3% (1/316). En cuanto al riesgo perinatal, el no contar con control prenatal adecuado fue más prevalente (51.6%, 162/316) seguida de infección del tracto urinario (34.7%, 109/316), y de la ruptura de membranas prolongada (14.3%, 45/316), se encontró

cervicovaginitis (7.6%, 24/316) y en similar proporción el parto inesperado y la corioamnionitis (4.5%, 14/316 y 4.1%, 13/316, respectivamente), y en menor proporción infección respiratoria (0.3%, 1/316), (Cuadro 2). La mayoría de los recién nacidos pasaron de 0 a 49 días en el hospital (54.4 %, 171/316), seguidos de 50 a 99 días (25.4 %, 80/316), 100 a 199 días (14.9 %, 47/316) y > 200 días (5.1%, 16/316). Los recién nacidos con sepsis de aparición tardía fueron más prevalentes (65,2 %, 206/316) que los de aparición temprana (34,8 %, 110/316). El 41.1% (130/316) de los neonatos utilizó ventilación mecánica, el 15.7% (45/316) sufrió un evento de shock y el 15.2% (48/316) de los neonatos fallecieron (Cuadro 2).

**Cuadro 2. Características epidemiológicas de neonatos con sepsis del Hospital de la Mujer de Sinaloa.**

<b>Variables del neonato</b>	<b>n=316 (%)</b>
<b>Semanas de gestación</b>	
Termino maduro >39 SDG	43 (13.6)
Termino inmaduro 37-38 SDG	53 (16.8)
Prematuro tardío 34- 36 SDG	62 (19.6)
Prematuro moderado 31-33 SDG	45 (14.2)
Muy prematuro 29-30 SDG	43 (13.6)
Extremadamente prematuro <28 SDG	70 (22.2)
<b>Peso al nacimiento</b>	
> 4000 gr	6 (1.9)
2500-3999 gr	110 (34.8)
1500-2499 gr	67 (21.2)
1000- 1499 gr	71 (22.5)
< 999 gr	62 (19.6)
<b>Estado nutricional al nacer</b>	
Peso adecuado	110 (34.8)
Peso bajo	200 (63.3)
Peso grande	6 (1.9)
<b>Sexo</b>	
Masculino	181 (57.3)
Femenino	132 (41.8)
Indeterminado	3 (0.9)
<b>Tipo de nacimiento</b>	
Parto Vaginal	134 (42.4)
Cesárea	182 (57.6)
<b>APGAR 1er minuto del nacimiento</b>	
> 7 puntos	186 (58.9)
4-6 puntos	125 (30.9)
< 3 puntos	32 (10.2)
<b>APGAR 5 minutos del nacimiento</b>	
> 7 puntos	272 (86)
4-6 puntos	37 (11.7)
< 3 puntos	7 (3.3)
<b>Silverman 10 minutos nacimiento</b>	
0 puntos	149 (47.2)
1-3 puntos	121 (38.3)
4-6 puntos	45 (14.2)
6-10 puntos	1 (0.3)
<b>Reanimación neonatal</b>	

Pasos iniciales	149 (47.2)
Presión positiva intubación	21 (6.6)
Masaje cardiaco	145 (45.9)
	1 (0.3)
<b>Factores de riesgo perinatales</b>	
Ruptura prolongada de membranas	45 (14.3)
Corioamnionitis	13 (4.1)
Infección de vías urinarias activa	109 (34.7)
Infección vaginal activa	24 (7.6)
Infección respiratoria	1 (0.3)
Parto fortuito	14 (4.5)
Control prenatal inadecuado	162 (51.6)
<b>Factores de riesgo intrahospitalarios</b>	
Infección perinatal materna	177 (56)
Cirugía	23 (7.3)
Catéter central	152 (48.1)
Sonda vesical	1 (0.3)
Ventilación no invasiva	50 (15.8)
Ventilación invasiva	130 (41.1)
Ventilación prolongada	63 (19.9)
Trasfusiones previas	166 (52.5)
<b>Clasificación de sepsis</b>	
Inicio temprano	100 (34.8)
Inicio tardío	206 (65.2)
<b>Mortalidad</b>	48 (15.2)

### **C. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LAS MADRES CON NEONATOS CON SEPSIS.**

De las características maternas encontramos la edad materna se encontró en una edad óptima para el embarazo (59.2%, 187/316), el embarazo adolescente < 19 años (30.4%, 96/316) y madres añosas > 35 años (10.4%, 33/316); en cuanto a la escolaridad se encontró poco analfabetismo (0.9%, 3/316). La mayoría presentaba educación básica concluida (52.2% 165/316), con educación media completa (24.7%, 78/316) y con profesional terminada (12.3% 39/316). El estado civil más prevalente fue unión libre en (73.7%, 233/316) y la ocupación ama de casa 90%. La multiparidad fue más común (65.8%, 208/306) seguida de primigestas (34.2%, 108/316). Pese a que llevaron la mayoría control prenatal (87.3%, 276/316), contaron con control prenatal inadecuado por el número de consultas 38.3% e inicio su control dentro del primer trimestre de gestación que es lo ideal el 69.3% 216/316, el 56% (177/316) de las madres se reportó infección al momento de su ingreso. La comorbilidad más prevalente fue preeclamsia en un 14.5% 46/316) de las madres de neonatos con sepsis (Cuadro 3).

**Cuadro 3. Características epidemiológicas maternas de neonatos con sepsis del Hospital de la Mujer de Sinaloa.**

<b>Variables maternas del neonato</b>	<b>n=316 (%)</b>
<b>Edad materna</b>	
Adolescentes	96 (30.4)
Adultas en edad fértil	187 (59.2)
Adultas añasas	33 (10.4)
<b>Escolaridad materna</b>	
Analfabeta	3 (0.9)
Primaria	39 (12.3)
Primaria incompleta	9 (2.8)
Secundaria	99 (31.3)
Secundaria incompleta	22 (7)
Preparatoria	78 (24.7)
Preparatoria incompleta	27 (8.5)
Profesional	39 (12.3)
<b>Estado civil materno</b>	
Soltera	24 (7.6)
Casada	59 (18.7)
Unión libre	233 (73.7)
<b>Ocupación</b>	
Ama de casa	287 (90.8)
Estudiante	6 (1.9)
Empleada	6 (1.9)
Comerciante	17 (5.4)
<b>Numero de gestación</b>	
1	108 (34.2)
2-4	180 (57)
>5	28 (8.8)
<b>Inicio de control prenatal</b>	
Sin control	40 (12.7)
Primer trimestre	219 (69.3)
Segundo trimestre	49 (15.5)
Tercer trimestre	8 (2.5)
<b>Número de consultas prenatales</b>	
0	40 (12.7)
1-4	81 (25.6)
5-11	191 (60.4)
>12	4 (1.3)
<b>Infección materna</b>	
Con infección	177 (56)
Sin infección	139 (44)
<b>Comorbilidad materna</b>	
Ninguna	244 (77.2)
Diabetes gestacional	15 (4.7)
Preeclamsia/ hipertensa gestacional	46 (14.5)
Hipertensa	5 (1.6)
Diabetes toxicómana	3 (0.9)
Hipotiroides	9 (2.8)

#### **D. SÍNTOMAS IDENTIFICADOS EN LOS NEONATOS CON SEPSIS DEL HOSPITAL DE LA MUJER DE SINALOA.**

Después de determinar las características generales de los neonatos con sepsis incluidos en este estudio, se procedió a registrar los síntomas de los recién nacidos con sepsis; estos se muestran en la Cuadro 2. La dificultad respiratoria fue la más prevalente (71.3%, 224/314), seguida de taquicardia (25.8%, 81/314), fiebre (20.4%, 64 /314), coloración reticulada o marmórea (19.4%, 61/314), ictericia (18.2%, 57/314), taquipnea (14.6%, 46/314) y relleno capilar > 2 segundos (14%, 44/314 ); en menor proporción se identificaron otros síntomas como apnea (8.3%, 26/314), palidez (8%, 25/314), presión arterial promedio baja (7.6%, 24/314), cianosis e hipotermia (6.4% , 20/314, respectivamente), y otros con proporciones menores como bradicardia (5.7%, 18/314), distensión abdominal (5.1%, 16/314), bradipnea (3.8%, 12/314), vómito (1.6%, 5/314) y crisis convulsivas (1.6%, 5/314), (Cuadro 4).

**Cuadro 4. Características clínicas de neonatos con sepsis del Hospital de la Mujer de Sinaloa.**

<b>Variables del neonato</b>	<b>n=316 (%)</b>
Dificultad respiratoria	225 (71.2)
Taquicardia	83 (26.3)
Coloración reticulada/marmórea	70 (22.2)
Fiebre	65 (20.6)
Ictericia	58 (18.4)
Llenado capilar > 2segundos	49 (15.5)
Taquipnea	48 (15.2)
Apnea	27 (8.5)
Palidez	27 (8.5)
Presión arterial media baja	26 (8.2)
Hipotermia	22 (7)
Cianosis	20 (6.3)
Bradycardia	20 (6.3)
Distensión abdominal	16 (5.1)
Bradipnea	14 (4.4)
Hipertensión arterial	12 (3.8)
Vomito	5 (1.6)
Crisis convulsivas	5 (1.6)

## **E. PARÁMETROS DE LABORATORIO DE NEONATOS CON SEPSIS DEL HOSPITAL DE LA MUJER DE SINALOA.**

Para tener información completa de los neonatos diagnosticados con sepsis, se recopilaron los datos de laboratorio; el Cuadro 5 muestra la media y la desviación estándar de estos datos. El valor medio de los 314 neonatos con sepsis encontrado fue de 13.73 gr/dL, hematocrito 40.3%; en lo que respecta a la línea blanca celular, se encontraron niveles de leucocitos totales de  $12.36 \times 10^3 \mu\text{l}$ , neutrófilos  $6.22 \times 10^3 \mu\text{l}$ , linfocitos  $3.62 \times 10^3 \mu\text{l}$ , monocitos  $1.67 \times 10^3 \mu\text{l}$ , plaquetas  $192 \times 10^3 \mu\text{l}$ , volumen medio plaquetario 10.8 fL. Además de la línea blanca celular, otros parámetros de los neonatos fueron identificados como procalcitonina 10.1 ng/dL, bilirrubina total 3.98 mg/dL, bilirrubina directa 1.7 mg/dL, bilirrubina indirecta 1.8 mg/dL, creatinina 0.43 mg/dL, urea 33.76 mg/dL, ALT/TGP 54.9 U/L y AST/TGO 77.98 U/L, (Cuadro 5).

De acuerdo con los valores normales de datos de laboratorio para neonatos, algunos de los parámetros de neonatos con sepsis se encontraron alterados, como hematocrito ( $40,3\% \pm 9,32$ ), leucocitos totales ( $12.36 \times 10^3 \mu\text{l} \pm 6,29$ ), procalcitonina ( $10.1 \text{ mg/dl} \pm 25.23$ ), bilirrubina directa ( $1.7 \text{ ng/dl} \pm 2.49$ ), bilirrubina indirecta ( $1.8 \text{ mg/dl} \pm 3,05$ ), creatinina ( $0.43 \pm 2.49$ ), ALT/TGP ( $59.9 \pm 70.27$ ) y AST/TGO ( $77,98 \pm 124.13$ ), (Cuadro 5).

**Cuadro 5. Características paraclínicas de neonatos con sepsis del Hospital de la Mujer de Sinaloa.**

<b>Variables del neonato</b>	<b>Media</b>
Hemoglobina (gr/dL)	13.73 ± (3.24)
Hematocrito (%)	40.3(±9.32)
Leucocitos totales (x10 <sup>3</sup> microlitro)	12.36 (±6.29)
Neutrófilos (x10 <sup>3</sup> microlitro)	6.22(±4.83)
Linfocitos (x10 <sup>3</sup> microlitro)	3.62 (±2.04)
Monocitos (x10 <sup>3</sup> microlitro)	1.67 (±1.3)
Eosinófilos (x10 <sup>3</sup> microlitro)	0.35 (±0.33)
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> microlitro)	192 (±148)
Volumen medio plaquetario (fL)	10.8 (±9.3)
Procalcitonina (ng/dL)	10.1 (±25.23)
Proteína C reactiva	56 (±59)
Bilirrubina total (mg/dL)	3.98 (± 4.11)
Bilirrubina directa (mg/dL)	1.7(±2.49)
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	1.8 (±3.05)
Creatinina (mg/dL)	0.43 (±2.49)
Urea (mg/dL)	33.76 (±26.96)
ALT/TGP (U/L)	54.9(±70.27)
AST / TGO (U/L)	77.98(±124.13)

De las alteraciones laboratoriales hemoglobina baja en el 50.9%, (161/316). La mayor proporción se encontró cuenta leucocitaria en parámetros normales (78.2%, 247/316), y alteraciones como leucocitosis 13%, (41/315), como leucopenia 8.5%, (27/315), de igual proporción se encontró plaquetas en parámetros normales y plaquetopenia (43.4%, 137/315), además también se encontró la plaquetosis (12.7%, 40/315).

Los reactantes de fase aguda como procalcitonina de proporción similar el estar positivo a negativo (37%, 117/221 y 32.9%,104/221 respectivamente).

## F. MICROORGANISMOS AISLADOS DE NEONATOS CON SEPSIS DEL HOSPITAL DE LA MUJER DE SINALOA.

De los 316 neonatos con sepsis se aislaron varios microorganismos como presuntos responsables de la infección de los neonatos. En términos generales, el 77% (243/316) de los microorganismos fueron bacterias, mientras que el 23% (73/316) fueron hongos (Cuadro 6). En cuanto a las bacterias, se encontraron 33 especies diferentes, siendo *Staphylococcus epidermidis* la más prevalente (25.2%, 61/242), seguida de *Staphylococcus hominis* (10.7%, 26/242) y *Staphylococcus haemolyticus* (10,3%, 25/242), en menor proporción *Pseudomonas aeruginosa* (7%, 17/242), *Escherichia coli* (6.6%, 16/242), *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* (6.1%, 15/242, respectivamente), *Serratia marcescens* (4.5, 11/242), *Kocuria kristinae* (2.8%, 7/242), *Staphylococci coagulasa-negativa* y *Enterococcus faecium* en las misma proporciones (2%, 5/242), *Streptococcus agalactiae*, *Micrococcus luteus*, *Enterococcus faecalis* y *Staphylococcus lentus* (1.6%, 4/242, respectivamente), *Staphylococcus lentus* y *Aerococcus viridans* (1.2%, 3/242). El resto de las bacterias tuvieron proporción menor al 1% (*Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Leuconostoc pseudomesenteroides*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Elizabethkingia meningoseptica*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Kytococcus sedentarius*, *Kocuria rosea*, *Citrobacter koseri*, *Staphylococcus capitis*, *Acinetobacter baumannii* y *Kocuria rhizophila*), (Cuadro 6).

En cuanto a los hongos, se encontraron siete especies, siendo *Candida albicans* (43%, 31/72) la más prevalente, seguida de *Candida parapsilosis* (36,1%, 26/72), *Candida*

*guilliermondii* (7%, 5/23), *Cryptococcus laurentii* (5.6%, 4/72), *Candida tropicalis* (4.1, 3/72), *Candida glabrata* (2.8%, 2/72) y *Candida ciferrii* (1.4%, 1/72), (Cuadro 6).

**Cuadro 6. Distribución general de microorganismos de la sepsis neonatal del Hospital de la Mujer de Sinaloa.**

<b>Bacterias</b>	<b>n=243 (77%)</b>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	62 (25.5)
<i>Staphylococcus hominis</i>	26 (10.7)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	25 (10.3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17 (7.0)
<i>Escherichia coli</i>	16 (6.6)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15 (6.1)
<i>Staphylococcus aureus</i>	15 (6.1)
<i>Serratia marcescens</i>	11 (4.5)
<i>Kocuria kristinae</i>	7 (2.8)
<i>Staphylococcus coagulasa-negativa</i>	5 (2)
<i>Enterococcus faecium</i>	5 (2)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	4 (1.6)
<i>Micrococcus luteus</i>	4 (1.6)
<i>Enterococcus faecalis</i>	4 (1.6)
<i>Staphylococcus lentus</i>	3 (1.2)
<i>Aerococcus viridans</i>	3 (1.2)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2 (0.8)
<i>Burkholderia cepacia</i>	2 (0.8)
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (0.8)
<i>Staphylococcus warneri</i>	2 (0.8)
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1 (0.4)
<i>Enterobacter cloacae ssp</i>	1 (0.4)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1 (0.4)
<i>Leuconostoc pseudomesenteroides</i>	1 (0.4)
<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	1 (0.4)
<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	1 (0.4)
<i>Achromobacter xyloxidans</i>	1 (0.4)
<i>Kytococcus sedentarius</i>	1 (0.4)
<i>Kocuria Rosea</i>	1 (0.4)
<i>Citrobacter koseri</i>	1 (0.4)
<i>Staphylococcus capitis</i>	1 (0.4)
<i>Acinectobacter baumannii complex</i>	1 (0.4)
<i>Kocuria rhizophila</i>	1 (0.4)
<b>Hongos</b>	<b>n= 73 (23%)</b>
<i>Candida albicans</i>	31 (43.0)
<i>Candida parapsilosis</i>	26 (36.1)
<i>Candida guilliermondii</i>	6 (8.2)
<i>Cryptococcus laurentii</i>	4 (5.6)
<i>Candida tropicalis</i>	3 (4.1)
<i>Candida glabrata</i>	2 (2.8)
<i>Candida ciferri</i>	1(1.4)

En total se aislaron más de 33 especies de bacteria y 7 de hongos.

## G. MICROORGANISMOS ASOCIADOS A LA SEPSIS TEMPRANA Y SEPSIS TARDÍA.

En cuanto al tipo de sepsis, el 34.8% (110/316) fue de inicio temprano, mientras que el 65.2% (206/314) fue de inicio tardío (Cuadro 7). En general, las bacterias Gram positivas se aislaron mayormente de la sepsis de inicio temprano (81.6% vs 40%,  $p: 0.0001$ ), mientras que las Gram negativas con la sepsis de inicio tardío (26.2% vs 16.5%,  $p: 0.059$ ), asimismo los hongos también fueron más prevalentes en la sepsis de inicio tardío (34.1% vs 2.7%,  $p: 0.0001$ ), (Cuadro 7). De todas las bacterias y hongos aislados, en el Cuadro 6 se muestran las 15 especies de bacterias y 5 hongos más prevalentes en la sepsis de inicio temprano y tardía, y su orden es según la prevalencia de sepsis de inicio tardía. La bacteria con mayor prevalencia de aparición temprana fue *Staphylococcus epidermidis* (20.1%, 22/110), posteriormente *Staphylococcus hominis* (13.7%, 15/110), *Staphylococcus haemolyticus* (11%, 12/110), *Staphylococcus aureus* (7.3%, 8/110), *Staphylococcus hominis* (6.4%, 7/110), *Escherichia coli* (6.4%, 7/110), en proporciones similares *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus agalactiae* y *Micrococcus luteus* (3.6%, 4/110), el resto de bacterias se encontraba en proporciones menores al 3% (*Serratia marcescens*, *Kocuria kristinae*, *Staphylococcus coagulasa-negativa*, *Enterococcus faecalis*, y *Aerococcus viridans*; adicionalmente. En cuanto a los hongos, solamente se identificó una cepa de *Candida albicans*. Adicionalmente 14 especies de bacterias y una más de hongo fueron identificadas en la sepsis temprana (Cuadro 7).

**Cuadro 7. Distribución de agentes etiológicos en sepsis neonatal temprana y tardía en neonatos del Hospital de la Mujer de Sinaloa.**

Microorganismos	Inicio temprano	Inicio tardío	Valor p
	n (%) n=110 (34.8)	n (%) n=206 (65.2)	
Bacteria Gram positiva	89 (81.6)*	82 (40)	0.0001
Bacteria Gram negativa	18 (16.5)	54 (26.2)	0.059
Hongo	3 (2.7)	70 (34.1)*	0.0001
<b>Bacterias y su especie</b>			
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	22 (20.1)	39 (19.0)	0.804
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 (0.0)	17 (8.3)	-
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	12 (11)	13 (6.3)	0.147
<i>Staphylococcus hominis</i>	15 (13.7)*	11 (5.3)	0.01
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4 (3.6)	11 (5.3)	0.502
<i>Escherichia coli</i>	7 (6.4)	9 (4.4)	0.435
<i>Serratia marcescens</i>	3 (2.7)	9 (4.3)	0.607
<i>Staphylococcus aureus</i>	8 (7.3)	7 (3.4)	0.120
<i>Kocuria kristinae</i>	3 (2.7)	4 (1.9)	0.638
<i>Staphylococcus coagulasa-negativa</i>	3 (2.7)	2 (1.0)	0.226
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (1.8)	2 (1.0)	0.511
<i>Enterococcus faecium</i>	4 (3.6)*	1 (0.5)	0.032
<i>Aerococcus viridans</i>	2 (1.8)	1 (0.5)	0.242
<i>Streptococcus agalactiae</i>	4 (3.6)	0 (0.0)	-
<i>Micrococcus luteus</i>	4 (3.6)	0 (0.0)	-
Otros	14 (12.8)	10 (4.8)	-
<b>Hongos</b>			
<i>Candida albicans</i>	1 (0.9)	30 (14.6)	0.0001
<i>Candida parapsilosis</i>	0 (0.0)	26 (12.6)	-
<i>Candida guilliermondii</i>	0 (0.0)	6 (2.9)	-
<i>Cryptococcus laurentii</i>	0 (0.0)	4 (1.9)	-
<i>Candida tropicalis</i>	0 (0.0)	3 (1.4)	-
Otros	1 (0.9)	2 (1.0)	-

El orden de las bacterias y los hongos se ha ajustado a su prevalencia en la sepsis de aparición tardía. Se aislaron más de 33 especies de bacterias y 7 hongos; se muestran los 15 y 5 más prevalentes, respectivamente. De inicio temprano; otras bacterias: *Staphylococcus lugdunensis*, *Burkholderia cepacia*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Kytococcus sedentarius*, *Leuconostoc pseudomesenteroides*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus lentus*, *Kocuria rosea*, *Aerococcus viridans*, *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus capitis*, *Acinetobacter baumannii*, y *Staphylococcus warneri*. Otros hongos: *Candida glabrata*. De inicio tardío, otras bacterias: *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Elizabethkingia meningoseptica*, *Staphylococcus lentus*, *Aerococcus viridans*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter koseri*,

---

*Staphylococcus warneri*, *Acinetobacter haemolyticus*, y *Kocuria rhizophila*. Otros hongos: *Candida guilliermondii*, y *Candida ciferrii*. La significación estadística se obtuvo mediante la prueba de chi-cuadrado. \*:  $\leq 0,05$  estadísticamente significativo .

En la sepsis de inicio tardía similares bacterias que la de inicio temprano fueron encontradas, pero a diferentes proporciones. La más prevalente en la sepsis tardía, al igual que la temprana fue *Staphylococcus epidermidis* (19%, 39/206), seguida de *Pseudomonas aeruginosa* (8.3%, 17/206), similares proporciones de *Staphylococcus haemolyticus* y *Klebsiella pneumoniae* (5.3%, 11/206), *Escherichia coli* (4.4%, 9/206), *Serratia marcescens* (3.9%, 8/206) y *Staphylococcus aureus* (3.4%, 7/206). El resto de las bacterias tuvieron proporción menor al 2% (*Kocuria kristinae*, *Staphylococcus coagulasa-negativa*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Aerococcus viridans*, *Streptococcus agalactiae* y *Micrococcus luteus*). Por parte de los hongos, la más prevalente fue *Candida albicans* (14.6%, 30/206), seguida de *Candida parapsilosis* (12.6%, 26/206), *Candida guilliermondii* (2.9%, 6/206), *Cryptococcus laurentii* (1.9%, 4/206) y *Candida tropicalis* (1.4%, 3/206). Adicionalmente, 10 especies de bacterias y 2 de hongos fueron identificadas en los neonatos con sepsis de inicio tardío, (Cuadro 7).

En la comparación de la presencia de bacterias y hongos en los dos tipos de sepsis, encontramos algunas asociaciones de los microorganismos con los tipos de sepsis. La presencia de *Staphylococcus hominis* (13.7% vs 5.3%,  $p: 0.01$ ) y *Enterococcus faecium* (3.6% vs 0.5%,  $p: 0.032$ ) se asociaron a la sepsis de inicio temprano en comparación de la tardía, mientras que *Candida albicans* se asoció a la sepsis de inicio tardío (14.6% vs 0.9%,  $p: 0.0001$ ) en comparación a la temprana. Por otro lado, *Streptococcus agalactiae* y *Micrococcus luteus* solamente fueron identificados en la sepsis de inicio temprano, mientras que la bacteria *Pseudomonas aeruginosa* y los

hongos *Candida parapsilosis*, *Candida guilliermondii*, *Cryptococcus laurentii* y *Candida tropicalis* en la de inicio tardío, (Cuadro 7).

## **H. RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE LOS MICROORGANISMOS AISLADOS DE RECIÉN NACIDOS CON SEPSIS DEL HOSPITAL DE LA MUJER DE SINALOA.**

La información de resistencia antimicrobiana de los microorganismos se muestra en el Cuadro 8. Se analizaron un total de 287 microorganismos; lamentablemente 29 microorganismos carecieron de antibiograma, de los cuales 23 fueron bacterias y 6 hongos. En este análisis, el 76.6% (220/287) fueron bacterias y el 23.4% (67/287) hongos. En general, el 87.4% (251/287) de los microorganismos fueron resistentes a algún antibiótico, el 52.6% (151/287) fueron MDR, el 10.8% (31/287) XDR y el 5.5% (16/287) PDR. En comparación entre bacterias y hongos, una mayor proporción de bacterias fueron resistentes a cualquier antibiótico que los hongos (96.3% vs 67.1%,  $p: 0.0001$ ); además, la proporción de bacterias MDR fue estadísticamente significativa mayor que de hongos (65% vs 11.9%,  $p: 0.0001$ ); sin embargo, se observó mayor proporción de hongos XDR que bacterias (28.3% vs 5.4%,  $p: 0.0001$ ). En cuanto la categoría PDR, la proporción de ambos microorganismos fue similar, (Cuadro 8).

Por otro lado, en la resistencia por número de antimicrobianos, el 12.5% (36/287) de los microorganismos fueron susceptibles a todos los antimicrobianos, el 64.8% (186/287) fueron resistentes hasta 1-8 antimicrobianos, y el 22.6% (65/287) hasta 9-16 antimicrobianos. Por tipo de microorganismo, la proporción de hongos susceptibles a todos los antimicrobianos fue mayor que la de bacterias (32.8% vs 6.3%,  $p: 0.0001$ ); además, los hongos fueron estadísticamente significativos más resistentes a 2 antimicrobianos que las bacterias (25.3% vs 4%,  $p: 0.0001$ ), mientras que las bacterias

fueron más resistentes a 6 antimicrobianos (9.5% vs 1.4%,  $p$ : 0.03). Sin embargo, sólo las bacterias fueron resistentes a 7-16 antimicrobianos, (Cuadro 8).

**Cuadro 8. Resistencia antimicrobiana de los microorganismos etiológicos de la sepsis neonatal.**

<b>Categoría</b>	<b>Total, de microorganismos n= 287 (%)</b>	<b>Bacterias (%) n= 220 (76.6)</b>	<b>Hongos n= 67 (23.4)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Resistente a cualquier antibiótico</b>	251 (87.4)	206 (93.6)*	45 (67.1)	0.0001
<b>MDR</b>	151 (52.6)	143 (65.0)*	8 (11.9)	0.0001
<b>XDR</b>	31 (10.8)	12 (5.4)	19 (28.3)*	0.0001
<b>PDR</b>	16 (5.5)	13 (5.9)	3 (4.4)	0.654
<b>Resistencia por número de antibiótico</b>				
<b>0</b>	36 (12.5)	14 (6.3)	22 (32.8)*	0.0001
<b>1</b>	25 (8.7)	16 (7.2)	9 (13.4)	0.22
<b>2</b>	26 (9.0)	9 (4.0)	17 (25.3)*	0.0001
<b>3</b>	27 (9.4)	18 (8.1)	9 (13.4)	0.356
<b>4</b>	16 (5.5)	13 (5.9)	3 (4.4)	0.604
<b>5</b>	30 (10.4)	24 (10.9)	6 (8.9)	0.647
<b>6</b>	22 (7.6)	21 (9.5)*	1 (1.4)	0.03
<b>7</b>	20 (6.9)	20 (9.1)	-	-
<b>8</b>	20 (6.9)	20 (9.1)	-	-
<b>9</b>	15 (5.2)	15 (6.8)	-	-
<b>10</b>	17 (5.9)	17 (7.2)	-	-
<b>11</b>	6 (2.0)	6 (2.7)	-	-
<b>12</b>	13 (4.5)	13 (5.9)	-	-
<b>13</b>	4 (1.3)	4 (1.8)	-	-
<b>14</b>	5 (1.7)	5 (2.2)	-	-
<b>15</b>	3 (1.0)	3 (1.3)	-	-
<b>16</b>	2 (0.7)	2 (0.9)	-	-

Del total de muestras (n=316), 29 carecieron de antibiograma, de las cuales 23 eran bacterias y 6 hongos, MDR: multidrogo resistente, XDR: extremadamente resistente, PDR: pandrogo resistente. La clasificación de la resistencia de bacterias se realizó con base al artículo de Magiorakos AP y cols., (2012), mientras que la de hongos con la de Arendrup MC y Patterson TF (2017) y Jacobs SE y cols., (2022). La significancia estadística fue obtenida mediante la prueba de chi cuadrada. \*: ≤0.05 estadísticamente significativo.

Por otro lado, también se analizó la resistencia de los microorganismos aislados de la sepsis de aparición temprana y tardía, (Cuadro 9). La proporción de susceptibles a todos los antimicrobianos y resistentes a cualquier antimicrobiano fue similar entre la sepsis de aparición temprana y tardía (10.3% vs 13.6%, y 89.6% frente a 86.3%). Respecto a los microorganismos MDR, mayor prevalencia fue encontrada en la sepsis de inicio temprana que tardía (62.9% vs 47.3%,  $p: 0.012$ ); sin embargo, los microorganismos XDR aislados de inicio tardío fueron más prevalente que los de la sepsis de inicio temprano (14.7% vs 3.1%,  $p: 0.002$ ). Por último, los microorganismos PDR se aislaron en mayor proporción en la sepsis de inicio tardío que la temprana, pero la diferencia no fue lo suficiente para ser estadísticamente significativo (2.1% vs 7.4%,  $p: 0.063$ ), (Cuadro 9).

**Cuadro 9. Resistencia antimicrobiana de los microorganismos por el tipo de sepsis neonatal.**

<b>Categoría</b>	<b>Total, microorganismos n= 287 (%)</b>	<b>Sepsis temprana (%) n= 97 (33.7)</b>	<b>Sepsis tardía n= 190 (66.2)</b>	<b>valor p</b>
<b>Susceptible</b>	36 (12.5)	10 (10.3)	26 (13.6)	0.414
<b>Resistente a cualquier antibiótico</b>	251 (87.4)	87 (89.6)	164 (86.3)	0.414
<b>MDR</b>	151 (52.6)	61 (62.9)*	90 (47.3)	0.012
<b>XDR</b>	31 (10.8)	3 (3.1)	28 (14.7)*	0.002
<b>PDR</b>	16 (5.5)	2 (2.1)	14 (7.4)	0.063

Del total de muestras (n=316), 29 carecieron de antibiograma, de las cuales 26 eran bacterias y 6 hongos, MDR: multidrogo resistente, XDR: extremadamente resistente, PDR: pandrogo resistente. La clasificación de la resistencia se realizó con base al artículo de Magiorakos AP y cols., (2012). La significancia estadística fue obtenida mediante la prueba de chi cuadrada. \*:  $\leq 0.05$  estadísticamente significativo.

## IX. DISCUSION

La sepsis neonatal es un problema de salud pública que aqueja a todo el mundo, sin excepción sobre los países desarrollados o en desarrollo. Esta enfermedad es la primera causa de muerte neonatal y desafortunadamente, a pesar de todas las investigaciones, tratamientos y tecnologías que se le han invertido a este padecimiento, las estadísticas relacionadas a morbilidad y mortalidad siguen siendo alarmantes. Las sepsis tienen diversos orígenes y en el neonato se han clasificado en dos, de inicio temprano e inicio tardío, para ambas existen diferentes factores o bien microorganismos y resistencia a los antimicrobianos relacionados a cada uno de los tipos de sepsis. En el presente trabajo se identificaron las variables epidemiológicas, clínicas, así como parámetros de laboratorio de los neonatos con sepsis del Hospital de la Mujer de Sinaloa, en los que destacan que la incidencia de sepsis neonatal fue del 4%, cerca del 70% fueron prematuros destacándose los extremadamente prematuros en un 22%, de los neonatos nacieron con peso bajo al nacer (por debajo de los 2500g), más del 63%, el 34.7% de las madres sufrieron infección de vías urinarias. La sepsis tardía fue más prevalente que la temprana (65.3% vs 34.7%) y se registró mortalidad del 15.2%. Respecto a las variables clínicas y paraclínicas como los laboratorios de los neonatos destacan que dificultad respiratoria, la taquicardia y la fiebre fueron los síntomas más prevalentes en los neonatos con sepsis y que los parámetros de laboratorio como hematocrito, leucocitos totales, procalcitonina, bilirrubina indirecta, así como la directa, la creatinina y las enzimas ALT/TGP junto con AST/TGO estuvieron alterados en comparación a los parámetros normales de los neonatos. Respecto a los agentes etiológicos, *Staphylococcus epidermidis* fue la

bacteria más prevalente, mientras que *Candida albicans* el hongo más prevalente en las sepsis de los neonatos. Además, *Staphylococcus hominis* y *Enterococcus faecium* se asociaron con la sepsis de inicio temprano, mientras que *Candida albicans* con la sepsis de inicio tardío. Por último, las bacterias aisladas de los neonatos con sepsis se asociaron a la categoría MDR, mientras que los hongos a la XDR, asimismo los microorganismos aislados de la sepsis temprana se asociaron a la categoría MDR y los de la tardía a XDR.

En el presente estudio se registró incidencia de sepsis neonatal del 4%, esta cifra coincide con algunos estudios en México (Tijerina-Torres y cols., 2011, Leal y cols., 2012, Pérez y cols., 2015). Sin embargo, en comparación con otros países como la India, nuestra incidencia fue menor, ya que india registra incidencia del 17%, pero fue mayor que la encontrada en Estados Unidos, la cual fue del 1.8% (Murthy y cols., 2019, Stoll et al. 2020). Por otro lado, la mortalidad observada en nuestro estudio fue de 15.2% en los neonatos con sepsis, dicha mortalidad es mayor en comparación a la global (13%) y muy parecida a otros países como la india (15.7%) o bien a la de Estados Unidos (15%) (Wattal y cols., 2020, Fleiss y cols., 2021, Korang y cols., 2021). La alta tasa de mortalidad de los países previamente descritos podría ser por la gran población que tienen y al gran número de nacimientos que se presentan en estos países, aunado de malas prácticas médicas. Sin embargo, la mortalidad registrada en este trabajo fue mayor que la de Reino Unido (0.8%) o bien Holanda (4%) (van der Plas y cols., 2011, Rowe y cols., 2021).

Diversas características epidemiológicas fueron identificadas en los neonatos con sepsis en este estudio, de la misma manera, otros estudios en México han identificado

variables similares a nuestro trabajo, adicionalmente las han asociado con la sepsis. En un trabajo realizado por Leal YA y cols., (2012), este grupo de investigadores realizó una cohorte retrospectiva en la Unidad de Neonatología del Hospital General y Unidad Médica de Alta Especialidad del IMSS en Mérida, entre 2004 y 2007 en la que integraron a 514 neonatos con sepsis y 11,276 sin sepsis, identificaron y asociaron características epidemiológicas de los neonatos con la sepsis como lo son la prematuridad, peso bajo al nacer, puntaje APGAR menor a 5, referente a la madre, múltiples gestas se asoció con los eventos de sepsis neonatal, dichas características también se observaron en nuestro estudio (Leal et al. 2012). Otro estudio de Pérez RE y cols., (2015), en el que los autores realizaron una cohorte prospectiva en el Hospital Civil de Guadalajara del 7 de marzo de 2013 al 4 de julio de 2014 donde se incluyeron 14,207 neonatos de los cuales 669 presentaron sepsis; en este estudio se asociaron características como ruptura de membranas, corioamnionitis, infección de vías urinarias, APGAR menor a 7, peso bajo al nacer y prematuridad con la sepsis neonatal, características que también fueron registradas en nuestro estudio (Pérez et al. 2015). Tijerina-Torres y cols., (2011) en un estudio de casos y controles retrospectivo en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, de la Universidad Autónoma de Nuevo León, del 1 de enero de 2006 al 31 de diciembre de 2007, identificaron las variables epidemiológicas como peso bajo al nacer, prematuridad, tipo de nacimiento, APGAR menor a 7 puntos, mismos que fueron identificados en nuestro estudio (Tijerina-Torres et al. 2011). No solamente en nuestro estudio y en otros estudios de México estas variables relacionadas con la sepsis neonatal fueron identificadas, sino también en estudios de otros países (Yusef y cols., 2018, Al-Matary y cols., 2019, Moni y cols., 2020, Flannery y cols., 2022). Posteriormente de realizar una revisión de los

diferentes estudios sobre las características epidemiológicas de los neonatos en México y otras partes del mundo, nos pudimos percatar que algunas de ellas son constantes en todos los estudios, incluyendo el de nosotros, entre ellos el peso bajo al nacer, la prematurez, puntuación APGAR baja y factores de riesgo prenatales como lo son las infecciones. Debido a la constancia de estos rasgos en todos los estudios y en que en algunos son asociados con la sepsis neonatal, especial importancia se debería de poner en ellos para prevenir y evitar los eventos de sepsis neonatal.

Otras importantes características que pueden estar asociadas a la sepsis neonatal y podrían servir para un diagnóstico oportuno, son las características clínicas (como lo son los síntomas de los neonatos con sepsis) y las paraclínicas (ejemplo, los estudios de laboratorios). En este estudio más de 17 síntomas presentaron los neonatos, de ellos la dificultad respiratoria, taquicardia y fiebre fueron los más prevalente. Existen estudios que han registrado síntomas similares a nosotros o bien otros más como lo son irritabilidad, mala alimentación, mala perfusión (Gerdes y Polin 1998, Yadav y Yadav 2022). Es verídico que los síntomas de los neonatos varían en gran medida de una población a otra lo cual lleva a ser difícil la asociación con la sepsis neonatal; por otro lado, otros autores clasifican a los síntomas de los neonatos con sepsis como pocos específicos, debido a la gran cantidad que estos puedan presentar (Shane y cols., 2017). En comparación con los síntomas, los parámetros de laboratorio nos dan un panorama más claro y preciso para el diagnóstico oportuno de la sepsis. Existen múltiples parámetros a medir en esta población; sin embargo, por la misma fisiopatología de la enfermedad, de manera natural algunos parámetros hoy conocidos como biomarcadores tienden a modificarse en comparación los neonatos sanos. En

nuestro estudio parámetros bioquímicos relacionados a la sangre (hematocrito), el sistema inmunológico (leucocitos totales y procalcitonina), el hígado (bilirrubina directa, bilirrubina indirecta ALT y AST) y los riñones (creatinina) estuvieron alterados en comparación a los de un neonato normal. Estas alteraciones en los bioquímicos de los neonatos coinciden con la fisiopatología de la sepsis neonatal, ya que en este proceso existen múltiples alteraciones en los órganos como lo es disfunción hemodinámica, fallo renal agudo, disfunción hepática y del sistema inmunológico (Khalil y cols., 2012, Muniraman y cols., 2017, Coggins y cols., 2021, Glaser y cols., 2021, Kharrat y Jain 2022). Los parámetros bioquímicos dentro de la sepsis neonatal juegan un papel sumamente importante en el diagnóstico de esta enfermedad, debido a que los síntomas son inespecíficos, los cambios en los bioquímicos son los que guían al personal médico en tomar decisiones si realizar cultivos o iniciar tratamiento. La importancia es tal de los parámetros bioquímicos que al igual que nosotros múltiples estudios han identificado estos parámetros, inclusive los han propuesto para utilizarlos como marcadores de diagnóstico de la sepsis neonatal (Bethou y Bhat 2022, Celik y cols., 2022, Molloy y Bearer 2022). Sin duda alguna hoy en día de los parámetros bioquímicos más aceptados para identificar y monitorear la sepsis neonatal, son la procalcitonina, proteína C reactiva y los componentes de la línea blanca celular (Cantey y Lee 2021, Celik et al. 2022).

Existen múltiples microorganismos que pueden generar sepsis en los neonatos, en nuestro trabajo el microorganismo más prevalente *Staphylococcus epidermidis*. Este resultado coincide con el estudio de Acheampong AN y cols., (2022), en el cual *Staphylococcus epidermidis* fue la bacteria más frecuente aislada de neonatos con

sepsis en Ghana del 2018-2019 (Acheampong y cols., 2022). Sin embargo, los agentes etiológicos de la sepsis neonatal pueden variar dependiendo el país en donde se lleve a cabo el estudio. Por ejemplo, en otros estudios de México también *Staphylococcus coagulasa-negativa* fue la principal causa de sepsis, pero en otros fue *Escherichia coli* son sumamente prevalentes en la sepsis neonatal (Leal et al. 2012, Pérez et al. 2015). Por otro lado, países como Arabia Saudita, Baréin y Kuwait *Staphylococcus coagulasa-negativa* fue el más prevalente, pero Egipto, Jordania e Irak fue *Klebsiella pneumoniae*, en Libia *Serratia* spp., y en Emiratos Árabes Unidos *Streptococcus* del grupo B (Tosson y Speer 2011).

Hablando específicamente de la sepsis de inicio temprano o tardía, algunos microorganismos se han aislado en mayor prevalencia en una sepsis que en otra. En nuestro estudio *Staphylococcus epidermidis* fue el más prevalente en la sepsis de inicio temprana, pero al comparar la prevalencia de los microorganismos, encontramos asociación de algunos de ellos con el tipo de sepsis. Primeramente, con la sepsis de inicio temprano, además otras bacterias del género *Staphylococcus hominis* y *Enterococcus faecium* se asociaron con la sepsis temprana, estos resultados difieren con otros trabajos. En estudios en México, se han identificado en mayor prevalencia en la sepsis de inicio temprano bacterias como *Staphylococcus* coagulasa negativo o *Klebsiella pneumoniae* (Anaya-Prado y cols., 2017). En otro estudio, las enterobacterias como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., o *Streptococcus* spp., fueron las más prevalentes (Lona Reyes y cols., 2015). A nivel mundial, se estima que el 70% de las sepsis de inicio temprano son por *Streptococcus* del Grupo B (40-45% de los casos) o *Escherichia coli* (10-15% de los casos), en menor

proporción se han identificado otros microorganismos como *Streptococcus (viridians o pneumoniae)*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, *Enterobacter spp.*, y en bajas proporciones hongos o virus (Stoll y cols., 1996, Hoffman y cols., 2003, Bizzarro et al. 2005).

Por otro lado, en la sepsis de inicio tardío también *Staphylococcus epidermidis*; sin embargo, el hongo *Candida albicans* estuvo asociado con este tipo de sepsis. Estos resultados coinciden a otros trabajos realizados en México, se ha identificado a los *Staphylococcus coagulasa-negativa* como el principal patógeno aislado de este tipo de sepsis y a *Candida albicans* como el hongo más prevalente (Lona Reyes et al. 2015). En estudios de otros países como Estados Unidos, Austria, Alemania, Taiwán y Turquía también los *Staphylococcus coagulasa-negativa* son los más prevalentes en la sepsis de inicio tardío y *Candida spp.*, el hongo mayormente identificado en esta infección (Lahra y cols., 2009, Leal et al. 2012, Boghossian y cols., 2013, Dong y Speer 2014, Tröger y cols., 2014, Dong y Speer 2015).

Diversas estrategias se han implementado para erradicar los principales microorganismos que producen sepsis en los neonatos, de los que han captado mayor interés son *Streptococcus* del Grupo B o *Escherichia coli*. Sin embargo, no se le ha prestado la atención necesaria a otras bacterias emergentes o bien que se cree que forman parte de la microbiota normal que han emergido en ambos tipos de sepsis, un ejemplo palpable es *Staphylococcus epidermidis*, esta bacteria es la principal especie *Staphylococcus coagulasa-negativa* y se ha convertido en un patógeno predominante en la sepsis de los recién nacidos, principalmente en los prematuros (Dong y Speer 2015). La presencia de *Staphylococcus epidermidis* se asociaba principalmente con la

sepsis de inicio tardío, debido a este ser una bacteria que forma parte del microbiota de la piel y que la sepsis de inicio tardío se asocia a el contacto con la población en general o bien con el personal médico después de los 3 días de nacimiento (Dong y cols., 2018). No obstante, esta bacteria comenzó a cobrar importancia en la sepsis de inicio temprano, debido a que múltiples neonatos con prematurez requieren implantación de dispositivos médicos para ayudar en la respiración o bien dispositivos cardiacos, siendo estos dispositivos médicos factores de riesgo para las infecciones por *Staphylococcus epidermidis* en las primeras horas de vida de los neonatos prematuros (Rogers y cols., 2009).

Tanto la bacteria *Staphylococcus epidermidis* y el hongo *Candida albicans* que fueron los más prevalentes en este estudio, podrían estar asociados a malas prácticas de higiene tanto del personal médico como de la población que se encuentra cerca de los neonato. Es por ello por lo que es de suma importancia implementar estrategias para disminuir la sepsis neonatal o bien posibles brotes por una bacteria como lo son las actividades de desinfección de manos, usar guantes nuevos, equipo médico limpio y vestimenta exclusiva como batas para el cuidado de cada neonato (Guel-Gomez y cols., 2023).

Para el pronóstico de los neonatos con sepsis, no solamente depende del tipo de microorganismo que lo infecte, sino también la resistencia a los antibióticos que tengas estos microorganismos. En este estudio las bacterias causantes de sepsis neonatal se asociaron a la categoría MDR, mientras que los hongos a la XDR y proporciones similares de ambas en la PDR. La prevalencia tanto de hongos como bacterias MDR varían dependiendo a la población en donde se estudie la sepsis neonatal. Mohsen L

y cols., (2017) en un estudio realizado en neonatos con sepsis en Egipto, encontraron que el 38% de las bacterias aisladas de neonatos con sepsis MDR, resistencia menor que la encontrada en las bacterias aisladas en nuestro estudio (Mohsen y cols., 2017). Por otro lado, Solomon S y cols., (2021), encontraron que, en neonatos con sepsis de Etiopia la prevalencia de bacterias MDR era del 88% (Solomon y cols., 2021). Bandyopadhyay T y cols., (2018), encontraron que las bacterias aisladas de neonatos con sepsis presentaban la categoría MDR desde el 50% hasta el 100% de ellas (Bandyopadhyay y cols., 2018). En otro estudio en Tanzania, África identificaron que más del 70% de las bacterias aisladas de neonatos con sepsis eran MDR (Majigo y cols., 2023). Dichos datos mayores a lo encontrado en nuestro estudio.

Por otro lado, desafortunadamente existen escasos estudios sobre la resistencia a los antimicrobianos en los hongos aislados de neonatos con sepsis. Lamba M y cols., (2019), encontraron bajas resistencia de diferentes especies de *Candida* (*albicans*, *tropicalis*, *glabrata*) que iban desde el 7% hasta el 30% (Lamba y cols., 2021). Autmizguine J y cols., (2018), también encontró baja resistencia tanto a fluconazol, anfotericina B o micafungin en las *Candidas* aisladas de neonatos con sepsis (Autmizguine y cols., 2018). La resistencia en las *Candidas* encontradas en nuestro estudio es mayor a los previamente citados. Más estudios son necesarios en los hongos, al ser microorganismos que conforme pasan los años aumenta su prevalencia en la sepsis neonatal, principalmente en la de inicio tardía.

Hablando de los tipos de sepsis, en este estudio se encontró mayor resistencia en los microorganismos aislados de la sepsis de inicio tardío que la temprana. Esto coincide con otros estudios, Quispe AM y cols., (2020), encontraron mayor proporción de

resistencia a antimicrobianos en *Staphylococcus coagulasa-negativa* aisladas de la sepsis de inicio tardío que la temprana (80% vs 65%) en neonatos con sepsis de Perú (Quispe y cols., 2020). Rattni S y cols., (2021), también encontraron mayor resistencia en las *Candida* aisladas de la sepsis tardía que las de inicio temprano en neonatos de Pakistán (Rattani y cols., 2021). Por otro lado, Lakhal HB y cols., (2021), no encontraron diferencia entre la prevalencia de resistencias entre los microorganismos aislados de la sepsis de inicio temprano que los de inicio tardío (Ben Lakhal y cols., 2021).

La resistencia a los antimicrobianos encontrada tanto en bacterias como en hongos en este estudio es alarmante, llegando al punto de encontrar microorganismos pan-drogo resistentes. En comparación con otro estudio, la prevalencia de pan-drogo resistentes, es menor en este estudio (5.5% vs 44%) (Dutta y cols., 2022). A pesar de ello, la simple presencia de cepas pan-drogo resistentes hace prácticamente imposible el tratar a los neonatos con sepsis.

La elevada resistencia a los antimicrobianos que observamos en este estudio se debe al uso indiscriminado de los antibióticos y no hablamos solamente de la práctica clínica, sino también en los diferentes ámbitos en los que el humano tiene contacto, en la ganadería para tratar los animales de consumo humano, agricultura para tratar infecciones de plantas, veterinaria de animales doméstico; adicionalmente, los desagües de la agricultura, ganadería a ríos y canales, así como el turismo en las playas ha llevado a dispersar bacterias de altamente resistente a los antibióticos a tortugas y otros animales acuáticos (Roth y cols., 2019, Magnusson 2022, Yang y cols., 2022, Zavala-Norzagaray y cols., 2022). Son tantas las fuentes por las cuales los

humanos podemos tener contacto con los microorganismos altamente resistente, que, en niños sin infecciones y mujeres embarazadas con infección de vías urinarias asintomáticas, se pueden encontrar cepas MDR y XDR (Angulo-Zamudio y cols., 2021, Angulo-Zamudio y cols., 2023). Por lo previamente mencionado, cuando un ser humano sin importar que sea un neonato, niño, adulto o persona de la 3era edad contraiga una infección, es muy probable que sea un microorganismo altamente resistente a los antibióticos. La elevada resistencia a los antimicrobianos hace sumamente complicado tratar las enfermedades infecciosas, incluyendo la sepsis neonatal, se teme a que en un futuro no se cuenten con herramientas para poder atacar a estos microorganismos. Debido a esta pandemia actual que afrontamos de infecciones por microorganismos super resistentes a los antibióticos, son necesarias estrategias para evitar la propagación de la resistencia a los antimicrobianos, ya que los microorganismos desarrollan resistencia rápidamente a los antimicrobianos de las generaciones más nuevas.

Este es el primer trabajo en México que asocia las categorías MDR, XDR y PDR con bacterias y hongos aislados de neonatos con sepsis, asimismo que asocia estas categorías con la sepsis de inicio temprano y tardía. Por otro lado, este trabajo muestra algunas debilidades, como lo puede ser el tamaño de la muestra y que no se identificaron los virus que podrían estar causando sepsis neonatal.

## X. CONCLUSIONES

Con la evidencia mostrada en este trabajo, podemos concluir que la incidencia de la sepsis neonatal en el Hospital de la Mujer de Sinaloa fue del 4%, mientras que la mortalidad de 15.2%. Las características epidemiológicas predominantes de los neonatos con sepsis son peso bajo, prematurez y puntaje APGAR bajo. Los síntomas más comunes fueron dificultad respiratoria, taquicardia y fiebre, asimismo algunos parámetros bioquímicos relacionados con la sangre, sistema inmune, hígado y riñón estuvieron alterados. *Staphylococcus epidermidis* fue el microorganismo aislado más común tanto en la sepsis temprana como tardía. Sin embargo, el *Staphylococcus hominis* y *Enterococcus faecium* con la sepsis temprana, mientras que *Candida albicans* con la sepsis de inicio tardío. Las bacterias aisladas de neonatos se asociaron con la categoría MDR, mientras que los hongos con la XDR. Los microorganismos aislados de la sepsis tardía fueron más resistentes que los de la sepsis temprana. Finalmente, los resultados de este estudio ayudarán para poder tener un mejor diagnóstico y tratamiento a los neonatos, contribuyendo a disminuir los costos por esta enfermedad y los índices de mortalidad de los neonatos de nuestro estado.

## **XI. BIBLIOGRAFÍA.**

(1987). REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACION PARA LA SALUD.

(2012). NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

Acheampong EN, Tsiase JA, Afriyie DK and Amponsah SK (2022). Neonatal Sepsis in a Resource-Limited Setting: Causative Microorganisms and Antimicrobial Susceptibility Profile. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2022: 7905727.<https://doi.org/10.1155/2022/7905727>

Agarwal R and Sankar J (2016). Characterisation and antimicrobial resistance of sepsis pathogens in neonates born in tertiary care centres in Delhi, India: a cohort study. *The Lancet Global Health* 4(10): e752-e760

Al-Matary A, Heena H, AlSarheed AS, Ouda W, AlShahrani DA, Wani TA, Qaraqei M and Abu-Shaheen A (2019). Characteristics of neonatal Sepsis at a tertiary care hospital in Saudi Arabia. *J Infect Public Health* 12(5): 666-672.<https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.03.007>

American Academy of Pediatrics CoIDKDWBMTJMALSS (2018). Red book : 2018-2021 report of the Committee on Infectious Diseases.

Anaya-Prado R, Valero-Padilla C, Sarralde-Delgado A, Sánchez-González JM, Montes-Velázquez L and Gil-Villarreal F (2017). [Early neonatal sepsis and associated factors]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 55(3): 317-323

Anaya-Prado R, Valero-Padilla C, Sarralde-Delgado A, Sánchez-González JM, Montes-Velázquez L and Gil-Villarreal F (2017). Sepsis neonatal temprana y factores asociados. *J Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* 55(3): 317-323

Angulo-Zamudio UA, Flores-Villaseñor H, Leon-Sicairos N, Zazueta-Armenta D, Martínez-Villa FA, Tapia-Pastrana G, Angulo-Rocha J, Murillo-Llanes J, Barajas-Olivas MF and Canizalez-Roman A (2023). Virulence-associated genes and antimicrobial resistance patterns in bacteria isolated from

pregnant and nonpregnant women with urinary tract infections: the risk of neonatal sepsis. *Can J Microbiol.*<https://doi.org/10.1139/cjm-2023-0046>

Angulo-Zamudio UA, Gutiérrez-Jiménez J, Monroy-Higuera L, Flores-Villaseñor H, Leon-Sicairos N, Velazquez-Roman J, Vidal JE, Tapia-Pastrana G and Canizalez-Roman A (2021). Non-diarrheagenic and diarrheagenic *E. coli* carrying supplementary virulence genes (SVG) are associated with diarrhea in children from Mexico. *Microb Pathog* 157: 104994.<https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104994>

Arendrup MC and Patterson TF (2017). Multidrug-Resistant *Candida*: Epidemiology, Molecular Mechanisms, and Treatment. *J Infect Dis* 216(suppl\_3): S445-s451.<https://doi.org/10.1093/infdis/jix131>

Arnon S and Litmanovitz I (2008). Diagnostic tests in neonatal sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 21(3): 223-227.<https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e3282fa15dd>

Autmizguine J, Tan S, Cohen-Wolkowicz M, Cotten CM, Wiederhold N, Goldberg RN, Adams-Chapman I, Stoll BJ, Smith PB and Benjamin DK, Jr. (2018). Antifungal Susceptibility and Clinical Outcome in Neonatal Candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 37(9): 923-929.<https://doi.org/10.1097/inf.0000000000001913>

Bandyopadhyay T, Kumar A, Saili A and Randhawa VS (2018). Distribution, antimicrobial resistance and predictors of mortality in neonatal sepsis. *J Neonatal Perinatal Med* 11(2): 145-153.<https://doi.org/10.3233/npm-1765>

Behrendt D, Dembinski J, Heep A and Bartmann P (2004). Lipopolysaccharide binding protein in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* 89(6): F551-F554

Ben Lakhel H, M'Rad A, Naas T and Brahmi N (2021). Antimicrobial Susceptibility among Pathogens Isolated in Early- versus Late-Onset Ventilator-Associated Pneumonia. *Infect Dis Rep* 13(2): 401-410.<https://doi.org/10.3390/idr13020038>

Benirschke K (1960). Routes and types of infection in the fetus and the newborn. *AMA Journal of Diseases of Children* 99(6): 714-721

Bethou A and Bhat BV (2022). Neonatal Sepsis-Newer Insights. *Indian J Pediatr* 89(3): 267-273.<https://doi.org/10.1007/s12098-021-03852-z>

Bizzarro MJ, Jiang Y, Hussain N, Gruen JR, Bhandari V and Zhang H (2011). The impact of environmental and genetic factors on neonatal late-onset sepsis. *The Journal of pediatrics* 158(2): 234-238

Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS and Gallagher PG (2005). Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics* 116(3): 595-602.<https://doi.org/10.1542/peds.2005-0552>

Boghossian NS, Page GP, Bell EF, Stoll BJ, Murray JC, Cotten CM, Shankaran S, Walsh MC, Laptook AR, Newman NS, Hale EC, McDonald SA, Das A and Higgins RD (2013). Late-onset sepsis in very low birth weight infants from singleton and multiple-gestation births. *J Pediatr* 162(6): 1120-1124, 1124.e1121.<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.11.089>

Brown JVE, Meader N, Cleminson J and McGuire W (2019). C-reactive protein for diagnosing late-onset infection in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 1(1): Cd012126.<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012126.pub2>

Bryan CS, John JF, Jr., Pai MS and Austin TL (1985). Gentamicin vs cefotaxime for therapy of neonatal sepsis. Relationship to drug resistance. *Am J Dis Child* 139(11): 1086-1089.<https://doi.org/10.1001/archpedi.1985.02140130024022>

Cantey JB and Lee JH (2021). Biomarkers for the Diagnosis of Neonatal Sepsis. *Clin Perinatol* 48(2): 215-227.<https://doi.org/10.1016/j.clp.2021.03.012>

Casadevall A and Pirofski LA (2003). The damage-response framework of microbial pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 1(1): 17-24.<https://doi.org/10.1038/nrmicro732>

Celik IH, Hanna M, Canpolat FE and Mohan P (2022). Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future. *Pediatr Res* 91(2): 337-350.<https://doi.org/10.1038/s41390-021-01696-z>

Cetinkaya M, Cekmez F, Buyukkale G, Erener-Ercan T, Demir F, Tunc T, Aydın FN and Aydemir G (2015). Lower vitamin D levels are associated with increased risk of early-onset neonatal sepsis in term infants. *Journal of perinatology* 35(1): 39-45

Chaurasia S, Sivanandan S, Agarwal R, Ellis S, Sharland M and Sankar MJ (2019). Neonatal sepsis in South Asia: huge burden and spiralling antimicrobial resistance. *bmj* 364

Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR and Gerstmann DR (2006). Empiric use of ampicillin and cefotaxime, compared with ampicillin and gentamicin, for neonates at risk for sepsis is associated with an increased risk of neonatal death. *Pediatrics* 117(1): 67-74.<https://doi.org/10.1542/peds.2005-0179>

Coggins SA, Laskin B, Harris MC, Grundmeier RW, Passarella M, McKenna KJ and Srinivasan L (2021). Acute Kidney Injury Associated with Late-Onset Neonatal Sepsis: A Matched Cohort Study. *J Pediatr* 231: 185-192.e184.<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.12.023>

Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK, Jr. and Capparelli E (2009). Immunotherapy in neonatal sepsis: advances in treatment and prophylaxis. *Curr Opin Pediatr* 21(2): 177-181.<https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32832925e5>

Costeloe K, Hardy P, Juszczak E, Wilks M and Millar MR (2016). Bifidobacterium breve BBG-001 in very preterm infants: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 387(10019): 649-660.[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)01027-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01027-2)

Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M and Bohuon C (1994). Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 79(6): 1605-1608

del Rey-Pineda G, Villanueva-García D and García-Elorriaga G (2018). El minihemocultivo como herramienta diagnóstica en sepsis neonatal. *Perinatología y Reproducción Humana* 32(2): 60-64.<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.rprh.2018.06.005>

Dong Y and Speer CP (2014). The role of Staphylococcus epidermidis in neonatal sepsis: guarding angel or pathogenic devil? *Int J Med Microbiol* 304(5-6): 513-520.<https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2014.04.013>

Dong Y and Speer CP (2015). Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 100(3): F257-263.<https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306213>

Dong Y and Speer CP (2015). Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* 100(3): F257-F263

Dong Y, Speer CP and Glaser K (2018). Beyond sepsis: Staphylococcus epidermidis is an underestimated but significant contributor to neonatal morbidity. *Virulence* 9(1): 621-633.<https://doi.org/10.1080/21505594.2017.1419117>

Dutta S, Kumar P, Paulpandian R, Sajan Saini S, Sreenivasan P, Mukhopadhyay K, Sundaram V, Kumar J and Ray P (2022). Relationship Between COVID-19 Lockdown and Epidemiology of Neonatal Sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 41(6): 482-489.<https://doi.org/10.1097/inf.0000000000003489>

Eren A, Kucukercan M, Oguzoglu N, Unal N and Karateke A (2005). The carriage of group B streptococci in Turkish pregnant women and its transmission rate in newborns and serotype distribution. *Turk J Pediatr* 47(1): 28-33

Escobar GJ, Li DK, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF, Verdi JE, Xiong B and Bergen R (2000). Neonatal sepsis workups in infants  $\geq 2000$  grams at birth: A population-based study. *Pediatrics* 106(2 Pt 1): 256-263.<https://doi.org/10.1542/peds.106.2.256>

Flannery DD, Mukhopadhyay S, Morales KH, Dhudasia MB, Passarella M, Gerber JS and Puopolo KM (2022). Delivery Characteristics and the Risk of Early-Onset Neonatal Sepsis. *Pediatrics* 149(2).<https://doi.org/10.1542/peds.2021-052900>

Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K and Kissoon N (2018). The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *The Lancet Respiratory Medicine* 6(3): 223-230

Fleiss N, Coggins SA, Lewis AN, Zeigler A, Cooksey KE, Walker LA, Husain AN, de Jong BS, Wallman-Stokes A, Alrifai MW, Visser DH, Good M, Sullivan B, Polin RA, Martin CR and Wynn JL (2021). Evaluation of the Neonatal Sequential Organ Failure Assessment and Mortality Risk in Preterm Infants With Late-Onset Infection. *JAMA Netw Open* 4(2): e2036518.<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.36518>

Fortunov RM, Hulten KG, Hammerman WA, Mason EO, Jr. and Kaplan SL (2006). Community-acquired Staphylococcus aureus infections in term and near-term previously healthy neonates. *Pediatrics* 118(3): 874-881.<https://doi.org/10.1542/peds.2006-0884>

Gaertner F and Massberg S (2016). Blood coagulation in immunothrombosis-At the frontline of intravascular immunity. *Semin Immunol* 28(6): 561-569.<https://doi.org/10.1016/j.smim.2016.10.010>

Gaertner F and Massberg S (2019). Patrolling the vascular borders: platelets in immunity to infection and cancer. *Nat Rev Immunol* 19(12): 747-760.<https://doi.org/10.1038/s41577-019-0202-z>

Garcia-Prats JA, Cooper TR, Schneider VF, Stager CE and Hansen TN (2000). Rapid detection of microorganisms in blood cultures of newborn infants utilizing an automated blood culture system. *Pediatrics* 105(3 Pt 1): 523-527.<https://doi.org/10.1542/peds.105.3.523>

Gerdes JS (2004). Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatric Clinics* 51(4): 939-959

Gerdes JS and Polin R (1998). Early diagnosis and treatment of neonatal sepsis. *The Indian Journal of Pediatrics* 65(1): 63-78.<https://doi.org/10.1007/BF02849696>

Glaser MA, Hughes LM, Jnah A and Newberry D (2021). Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies. *Adv Neonatal Care* 21(1): 49-60.<https://doi.org/10.1097/anc.0000000000000769>

Gleason CA and Juul SE (2017). Avery's diseases of the newborn e-book, Elsevier Health Sciences.

Gordon A and Isaacs D (2006). Late onset neonatal Gram-negative bacillary infection in Australia and New Zealand: 1992-2002. *Pediatr Infect Dis J* 25(1): 25-29.<https://doi.org/10.1097/01.inf.0000195628.35980.2e>

Grobmyer SR, Lin E, Lowry SF, Rivadeneira DE, Potter S, Barie PS and Nathan CF (2000). Elevation of IL-18 in human sepsis. *Journal of clinical immunology* 20(3): 212-215

Guel-Gomez M, Angulo-Zamudio UA, Leon-Sicairos N, Flores-Villaseñor H, Mendivil-Zavala E, Plata-Guzmán A, Martinez-Garcia JJ, Angulo-Rocha J, Ochoa-Espinoza R, Crespo-Palazuelos P, Bracamontes-Murillo J, León-Ramírez A, Rodriguez-Ceceña JC and Canizalez-Roman A (2023). Outbreak of *Serratia marcescens* in the Neonatal Intensive Care Unit of a Tertiary Care Hospital in Mexico. *Adv Med* 2023: 3281910.<https://doi.org/10.1155/2023/3281910>

Hedegaard SS, Wisborg K and Hvas A-M (2015). Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis--a systematic review. *Infectious diseases* 47(3): 117-124

Hedegaard SS, Wisborg K and Hvas AM (2015). Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis--a systematic review. *Infect Dis (Lond)* 47(3): 117-124.<https://doi.org/10.3109/00365548.2014.971053>

Hoffman JA, Mason EO, Schutze GE, Tan TQ, Barson WJ, Givner LB, Wald ER, Bradley JS, Yogev R and Kaplan SL (2003). Streptococcus pneumoniae infections in the neonate. *Pediatrics* 112(5): 1095-1102.<https://doi.org/10.1542/peds.112.5.1095>

Hotchkiss RS, Monneret G and Payen D (2013). Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *The Lancet infectious diseases* 13(3): 260-268

Infantil. GIDlNUPlEdIM (2019). Niveles y tendencias de la mortalidad infantil: informe 2019 . *Nueva York : Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia*

Iroh Tam PY and Bendel CM (2017). Diagnostics for neonatal sepsis: current approaches and future directions. *Pediatr Res* 82(4): 574-583.<https://doi.org/10.1038/pr.2017.134>

Jacobs SE, Jacobs JL, Dennis EK, Taimur S, Rana M, Patel D, Gitman M, Patel G, Schaefer S, Iyer K, Moon J, Adams V, Lerner P, Walsh TJ, Zhu Y, Anower MR, Vaidya MM, Chaturvedi S and Chaturvedi V (2022). Candida auris Pan-Drug-Resistant to Four Classes of Antifungal Agents. *Antimicrob Agents Chemother* 66(7): e0005322.<https://doi.org/10.1128/aac.00053-22>

Katz S, Gershon AA and Krugman P (1998). Infectious diseases of children, C.V.

Khalil S, Shah D, Faridi MM, Kumar A and Mishra K (2012). Prevalence and outcome of hepatobiliary dysfunction in neonatal septicaemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 54(2): 218-222.<https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318233d33d>

Kharrat A and Jain A (2022). Hemodynamic dysfunction in neonatal sepsis. *Pediatr Res* 91(2): 413-424.<https://doi.org/10.1038/s41390-021-01855-2>

Korang SK, Safi S, Nava C, Gordon A, Gupta M, Greisen G, Lausten-Thomsen U and Jakobsen JC (2021). Antibiotic regimens for early-onset neonatal sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 5(5): Cd013837.<https://doi.org/10.1002/14651858.CD013837.pub2>

Kourtis AP, Lee FK and Stoll BJ (2003). Soluble L-selectin, a marker of immune activation, in neonatal infection. *Clinical Immunology* 109(2): 224-228

Kuhn P, Dheu C, Bolender C, Chognot D, Keller L, Demil H, Donato L, Langer B, Messer J and Astruc D (2010). Incidence and distribution of pathogens in early-onset neonatal sepsis in the era of antenatal antibiotics. *Paediatr Perinat Epidemiol* 24(5): 479-487.<https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2010.01132.x>

Lahra MM, Beeby PJ and Jeffery HE (2009). Intrauterine inflammation, neonatal sepsis, and chronic lung disease: a 13-year hospital cohort study. *Pediatrics* 123(5): 1314-1319.<https://doi.org/10.1542/peds.2008-0656>

Lamba M, Sharma D, Sharma R, Vyas A and Mamoria V (2021). To study the profile of Candida isolates and antifungal susceptibility pattern of neonatal sepsis in a tertiary care hospital of North India. *J Matern Fetal Neonatal Med* 34(16): 2655-2659.<https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1670799>

Larsen JW and Sever JL (2008). Group B Streptococcus and pregnancy: a review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 198(4): 440-450

Leal YA, Álvarez-Nemegyei J, Velázquez JR, Rosado-Quiab U, Diego-Rodríguez N, Paz-Baeza E and Dávila-Velázquez J (2012). Risk factors and prognosis for neonatal sepsis in southeastern Mexico: analysis of a four-year historic cohort follow-up. *BMC Pregnancy Childbirth* 12: 48.<https://doi.org/10.1186/1471-2393-12-48>

Lona Reyes JC, Verdugo Robles M, Pérez Ramírez RO, Pérez Molina JJ, Ascencio Esparza EP and Benítez Vázquez EA (2015). Etiology and antimicrobial resistance patterns in early and late neonatal sepsis in a Neonatal Intensive Care Unit. *Arch Argent Pediatr* 113(4): 317-323.<https://doi.org/10.5546/aap.2015.eng.317>

Lynema S, Marmer D, Hall ES, Meinzen-Derr J and Kingma PS (2015). Neutrophil CD64 as a diagnostic marker of sepsis: impact on neonatal care. *Am J Perinatol* 32(4): 331-336.<https://doi.org/10.1055/s-0034-1384644>

Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas M, Giske C, Harbarth S, Hindler J, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B *J Clin Microbiol Infect* (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 18(3): 268-281

Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G and Olsson-Liljequist B (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical microbiology and infection* 18(3): 268-281

Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT and Monnet DL (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 18(3): 268-281. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>

Magnusson U (2022). Antimicrobial use and resistance in food-producing animals-How can we protect the efficacy of antibiotics for reproductive diseases? *Reprod Domest Anim* 57 Suppl 4(Suppl 4): 13-20. <https://doi.org/10.1111/rda.14170>

Majigo M, Makupa J, Mwazyunga Z, Luoga A, Kisinga J, Mwamkoia B, Kim S and Joachim A (2023). Bacterial Aetiology of Neonatal Sepsis and Antimicrobial Resistance Pattern at the Regional Referral Hospital, Dar es Salam, Tanzania; A Call to Strengthening Antibiotic Stewardship Program. *Antibiotics (Basel)* 12(4). <https://doi.org/10.3390/antibiotics12040767>

Malik A, Hui CP, Pennie RA and Kirpalani H (2003). Beyond the complete blood cell count and C-reactive protein: a systematic review of modern diagnostic tests for neonatal sepsis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 157(6): 511-516. <https://doi.org/10.1001/archpedi.157.6.511>

Maniaci V, Dauber A, Weiss S, Nylen E, Becker KL and Bachur R (2008). Procalcitonin in young febrile infants for the detection of serious bacterial infections. *Pediatrics* 122(4): 701-710. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3503>

Menon K, Schlapbach LJ, Akech S, Argent A, Biban P, Carrol ED, Chiotos K, Chisti MJ, Evans IVR and Inwald DP (2022). Criteria for Pediatric Sepsis—A Systematic Review and Meta-Analysis by the Pediatric Sepsis Definition Taskforce. *Critical care medicine* 50(1): 21

Mohsen L, Ramy N, Saied D, Akmal D, Salama N, Abdel Haleim MM and Aly H (2017). Emerging antimicrobial resistance in early and late-onset neonatal sepsis. *Antimicrob Resist Infect Control* 6: 63.<https://doi.org/10.1186/s13756-017-0225-9>

Molloy EJ and Bearer CF (2022). Paediatric and neonatal sepsis and inflammation. *Pediatr Res* 91(2): 267-269.<https://doi.org/10.1038/s41390-021-01918-4>

Moni SC, Mollah AH, Banerjee M, Khan TH, Sejuti A and Morshed SS (2020). Neonatal Sepsis: Clinical characteristics, Epidemiology and Antibiotic Sensitivity Pattern of the Bacterial Pathogens in Neonatal Intensive Care Unit of a Tertiary Care Hospital. *Mymensingh Med J* 29(2): 366-375

Muller-Pebody B, Johnson AP, Heath PT, Gilbert RE, Henderson KL and Sharland M (2011). Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 96(1): F4-8.<https://doi.org/10.1136/adc.2009.178483>

Muniraman H, Gardner D, Skinner J, Paweletz A, Vayalakkad A, Chee YH, Clifford C, Sanka S, Venkatesh V, Curley A, Victor S, Turner MA and Clarke P (2017). Biomarkers of hepatic injury and function in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy and with therapeutic hypothermia. *Eur J Pediatr* 176(10): 1295-1303.<https://doi.org/10.1007/s00431-017-2956-2>

Murthy S, Godinho MA, Guddattu V, Lewis LES and Nair NS (2019). Risk factors of neonatal sepsis in India: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 14(4): e0215683.<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215683>

Newman TB, Puopolo KM, Wi S, Draper D and Escobar GJ (2010). Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. *Pediatrics* 126(5): 903-909.<https://doi.org/10.1542/peds.2010-0935>

Odabasi IO and Bulbul AJTMB<sub>o</sub>SEH (2020). Neonatal sepsis. 54(2): 142

- Ohlsson A and Lacy JB (1999). Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven neonatal infection (Cochrane Review). *The Cochrane Library*(2)
- Osborn LM and Bolus R (1985). Temperature and fever in the full-term newborn. *J Fam Pract* 20(3): 261-264
- Osrin D, Vergnano S and Costello A (2004). Serious bacterial infections in newborn infants in developing countries. *Current opinion in infectious diseases* 17(3): 217-224
- Oza S, Lawn JE, Hogan DR, Mathers C and Cousens SN (2015). Neonatal cause-of-death estimates for the early and late neonatal periods for 194 countries: 2000-2013. *Bull World Health Organ* 93(1): 19-28.<https://doi.org/10.2471/blt.14.139790>
- Palacios-Saucedo GC, Hernández-Hernández TI, Rivera-Morales LG, Briones-Lara E, Caballero-Trejo A, Vázquez-Guillén JM, Amador-Patiño GI, García-Cabello R, Solórzano-Santos F and Rodríguez-Padilla CJGMdM (2017). Infección perinatal por estreptococo del grupo B: panorama global, en América Latina y en México. *153*(3): 361-370
- Pammi M and Haque KN (2015). Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(3)
- Pammi M and Suresh G (2020). Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 3(3): Cd007137.<https://doi.org/10.1002/14651858.CD007137.pub6>
- Panero A, Pacifico L, Rossi N, Mancuso G, Stegagno M and Chiesa C (1997). Interleukin 6 in neonates with early and late onset infection. *Pediatr Infect Dis J* 16(4): 370-375.<https://doi.org/10.1097/00006454-199704000-00007>
- Pérez RO, Lona JC, Quiles M, Verdugo M, Ascencio EP and Benítez EA (2015). [Early neonatal sepsis, incidence and associated risk factors in a public hospital in western Mexico]. *Rev Chilena Infectol* 32(4): 387-392.<https://doi.org/10.4067/s0716-10182015000500003>

Pérez RO, Lona JC, Quiles M, Verdugo MÁ, Ascencio EP and Benítez EA (2015). Sepsis neonatal temprana, incidencia y factores de riesgo asociados en un hospital público del occidente de México %J Revista chilena de infectología. 32: 447-452

Pirofski LA and Casadevall A (2008). The damage-response framework of microbial pathogenesis and infectious diseases. *Adv Exp Med Biol* 635: 135-146.[https://doi.org/10.1007/978-0-387-09550-9\\_11](https://doi.org/10.1007/978-0-387-09550-9_11)

Polin RA, Committee on F, Newborn, Papile L-A, Baley JE, Bhutani VK, Carlo WA, Cummings J, Kumar P, Tan RC and Wang KS (2012). Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 129(5): 1006-1015

Pourcyrous M, Bada HS, Korones SB, Baselski V and Wong SP (1993). Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders. *Pediatrics* 92(3): 431-435

Puopolo KM, Benitz WE and Zaoutis TE (2018). Management of Neonates Born at  $\geq 35$  0/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics* 142(6).<https://doi.org/10.1542/peds.2018-2894>

Puopolo KM, Draper D, Wi S, Newman TB, Zupancic J, Lieberman E, Smith M and Escobar GJ (2011). Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. *Pediatrics* 128(5): e1155-e1163

Puopolo KM, Lynfield R and Cummings JJ (2019). Management of Infants at Risk for Group B Streptococcal Disease. *Pediatrics* 144(2).<https://doi.org/10.1542/peds.2019-1881>

Quispe AM, Soza G, Ramos Chirinos M, Quiroz D and Pons MJ (2020). Multidrug resistance bacteremia in neonates and its association with late-onset sepsis and Coagulase-negative Staphylococci. *J Infect Dev Ctries* 14(11): 1256-1263.<https://doi.org/10.3855/jidc.12568>

Raju TN, Higgins RD, Stark AR and Leveno KJ (2006). Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics* 118(3): 1207-1214.<https://doi.org/10.1542/peds.2006-0018>

- Rattani S, Farooqi J, Hussain AS and Jabeen K (2021). Spectrum and Antifungal Resistance of Candidemia in Neonates With Early- and Late-Onset Sepsis in Pakistan. *Pediatr Infect Dis J* 40(9): 814-820.<https://doi.org/10.1097/inf.0000000000003161>
- Rittirsch D, Flierl MA and Ward PA (2008). Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nature Reviews Immunology* 8(10): 776-787
- Rodríguez-Weber MA, López-Candiani C, Arredondo-García JL, Gutiérrez-Castrellón P and Sánchez-Arriaga F (2003). Neonatal sepsis morbidity and mortality in a tertiary care hospital. *Salud Publica de Mexico* 45(2): 90-95
- Rogers KL, Fey PD and Rupp ME (2009). Coagulase-negative staphylococcal infections. *Infect Dis Clin North Am* 23(1): 73-98.<https://doi.org/10.1016/j.idc.2008.10.001>
- Roth N, Käsbohrer A, Mayrhofer S, Zitz U, Hofacre C and Domig KJ (2019). The application of antibiotics in broiler production and the resulting antibiotic resistance in Escherichia coli: A global overview. *Poult Sci* 98(4): 1791-1804.<https://doi.org/10.3382/ps/pey539>
- Rowe R, Soe A, Knight M and Kurinczuk JJ (2021). Neonatal admission and mortality in babies born in UK alongside midwifery units: a national population-based case-control study using the UK Midwifery Study System (UKMidSS). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 106(2): 194-203.<https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-319099>
- Rozycki HJ, Stahl GE and Baumgart S (1987). Impaired sensitivity of a single early leukocyte count in screening for neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 6(5): 440-442.<https://doi.org/10.1097/00006454-198705000-00004>
- Sánchez PJ, Moallem M, Cantey JB, Milton A and Michelow IC (2016). Empiric therapy with vancomycin in the neonatal intensive care unit: let's "get smart" globally!. *SciELO Brasil*. **92**: 432-435.
- Schrag SJ, Farley MM, Petit S, Reingold A, Weston EJ, Pondo T, Hudson Jain J and Lynfield R (2016). Epidemiology of Invasive Early-Onset Neonatal Sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics* 138(6).<https://doi.org/10.1542/peds.2016-2013>

Seale AC, Blencowe H, Zaidi A, Ganatra H, Syed S, Engmann C, Newton CR, Vergnano S, Stoll BJ and Cousens SN (2013). Neonatal severe bacterial infection impairment estimates in South Asia, sub-Saharan Africa, and Latin America for 2010. *Pediatric research* 74(1): 73-85

Shane AL, Sánchez PJ and Stoll BJ (2017). Neonatal sepsis. *The lancet* 390(10104): 1770-1780

Shane AL, Sánchez PJ and Stoll BJ (2017). Neonatal sepsis. *Lancet* 390(10104): 1770-1780.[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31002-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31002-4)

Sherwin C, Broadbent R, Young S, Worth J, McCaffrey F, Medlicott NJ and Reith D (2008). Utility of interleukin-12 and interleukin-10 in comparison with other cytokines and acute-phase reactants in the diagnosis of neonatal sepsis. *Am J Perinatol* 25(10): 629-636.<https://doi.org/10.1055/s-0028-1090585>

Shim GH, Kim SD, Kim HS, Kim ES, Lee H-J, Lee J-A, Choi CW, Kim E-K, Choi EH and Kim BI (2011). Trends in epidemiology of neonatal sepsis in a tertiary center in Korea: a 26-year longitudinal analysis, 1980-2005. *Journal of Korean medical science* 26(2): 284-289

Simonsen K, Anderson-Berry A, Delair S and Davies H (2014). Early-onset neonatal sepsis. 385 *Clin Microbiol Rev* 27: 21–47.

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche J-D and Coopersmith CMJJ (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). 315(8): 801-810

Solomon S, Akeju O, Odumade OA, Ambachew R, Gebreyohannes Z, Van Wickle K, Abayneh M, Metaferia G, Carvalho MJ, Thomson K, Sands K, Walsh TR, Milton R, Goddard FGB, Bekele D and Chan GJ (2021). Prevalence and risk factors for antimicrobial resistance among newborns with gram-negative sepsis. *PLoS One* 16(8): e0255410.<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255410>

Soman M, Green B and Daling J (1985). Risk factors for early neonatal sepsis. *Am J Epidemiol* 121(5): 712-719.<https://doi.org/10.1093/aje/121.5.712>

Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, Fanaroff AA, Lemons JA, Donovan EF, Oh W, Stevenson DK, Ehrenkranz RA, Papile LA, Verter J and Wright LL (1996). 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* 129(1): 72-80.[https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(96\)70192-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(96)70192-0)

Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, Higgins RD, National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (2004). Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *Jama* 292(19): 2357-2365

Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, Bizzarro MJ, Goldberg RN, Frantz ID, 3rd, Hale EC, Shankaran S, Kennedy K, Carlo WA, Watterberg KL, Bell EF, Walsh MC, Schibler K, Laptook AR, Shane AL, Schrag SJ, Das A and Higgins RD (2011). Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics* 127(5): 817-826.<https://doi.org/10.1542/peds.2010-2217>

Stoll BJ, Puopolo KM, Hansen NI, Sánchez PJ, Bell EF, Carlo WA, Cotten CM, D'Angio CT, Kazzi SNJ, Poindexter BB, Van Meurs KP, Hale EC, Collins MV, Das A, Baker CJ, Wyckoff MH, Yoder BA, Watterberg KL, Walsh MC, Devaskar U, Laptook AR, Sokol GM, Schrag SJ and Higgins RD (2020). Early-Onset Neonatal Sepsis 2015 to 2017, the Rise of Escherichia coli, and the Need for Novel Prevention Strategies. *JAMA Pediatr* 174(7): e200593.<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0593>

Stoll BJ, Puopolo KM, Hansen NI, Sánchez PJ, Bell EF, Carlo WA, Cotten CM, D'Angio CT, Kazzi SNJ and Poindexter BB (2020). Early-onset neonatal sepsis 2015 to 2017, the rise of Escherichia coli, and the need for novel prevention strategies. *JAMA pediatrics* 174(7): e200593-e200593

Tabbutt S (2001). Heart failure in pediatric septic shock: utilizing inotropic support. *Critical care medicine* 29(10): S231-S236

Tijerina-Torres CY, Rodríguez-Balderrama I, Gallegos-Dávila JA, Cavazos-Elizondo M and Romero-Rocha JA (2011). [Incidence and risk factors associated with in-hospital neonatal sepsis]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 49(6): 643-648

Tosson AM and Speer CP (2011). Microbial pathogens causative of neonatal sepsis in Arabic countries. *J Matern Fetal Neonatal Med* 24(8): 990-994.<https://doi.org/10.3109/14767058.2010.531330>

Tröger B, Göpel W, Faust K, Müller T, Jorch G, Felderhoff-Müser U, Gortner L, Heitmann F, Hoehn T, Kribs A, Laux R, Roll C, Emeis M, Mögel M, Siegel J, Vochem M, von der Wense A, Wieg C, Herting E and Härtel C (2014). Risk for late-onset blood-culture proven sepsis in very-low-birth weight infants born small for gestational age: a large multicenter study from the German Neonatal Network. *Pediatr Infect Dis J* 33(3): 238-243.<https://doi.org/10.1097/inf.0000000000000031>

van den Hoogen A, Gerards LJ, Verboon-Maciolek MA, Flier A and Krediet TG (2010). Long-term trends in the epidemiology of neonatal sepsis and antibiotic susceptibility of causative agents. *Neonatology* 97(1): 22-28.<https://doi.org/10.1159/000226604>

van der Plas EM, van den Tweel XW, Geskus RB, Heijboer H, Biemond BJ, Peters M and Fijnvandraat K (2011). Mortality and causes of death in children with sickle cell disease in the Netherlands, before the introduction of neonatal screening. *Br J Haematol* 155(1): 106-110.<https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08806.x>

Voora S, Srinivasan G, Lilien LD, Yeh TF and Pildes RS (1982). Fever in full-term newborns in the first four days of life. *Pediatrics* 69(1): 40-44

Vouloumanou EK, Plessa E, Karageorgopoulos DE, Mantadakis E and Falagas ME (2011). Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 37(5): 747-762.<https://doi.org/10.1007/s00134-011-2174-8>

Wang X-W and Wang J-X (2013). Pattern recognition receptors acting in innate immune system of shrimp against pathogen infections. *Fish & shellfish immunology* 34(4): 981-989

Wattal C, Kler N, Oberoi JK, Fursule A, Kumar A and Thakur A (2020). Neonatal Sepsis: Mortality and Morbidity in Neonatal Sepsis due to Multidrug-Resistant (MDR) Organisms: Part 1. *Indian J Pediatr* 87(2): 117-121.<https://doi.org/10.1007/s12098-019-03106-z>

Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, Martell-Cleary P, Morin C, Jewell B, Daily P, Apostol M, Petit S, Farley M, Lynfield R, Reingold A, Hansen NI, Stoll BJ, Shane AL, Zell E and Schrag SJ (2011). The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005-2008. *Pediatr Infect Dis J* 30(11): 937-941.<https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318223bad2>

- Whitley R, Davis EA and Suppapanya N (2007). Incidence of neonatal herpes simplex virus infections in a managed-care population. *Sex Transm Dis* 34(9): 704-708.<https://doi.org/10.1097/01.olq.0000258432.33412.e2>
- Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, Remington JS and Klein JO (2015). Remington and Klein's infectious diseases of the fetus and newborn infant, Elsevier Health Sciences.
- World Health O (2021). Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2021.
- Wynn JL (2016). Defining neonatal sepsis. 28(2): 135-140.<https://doi.org/10.1097/mop.0000000000000315>
- Wynn JL and Wong HR (2010). Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clinics in perinatology* 37(2): 439-479
- Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, Bizzarro MJ, Saiman L and Polin RA (2014). Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 15(6): 523
- Yadav P and Yadav SK (2022). Progress in Diagnosis and Treatment of Neonatal Sepsis: A Review Article. *JNMA J Nepal Med Assoc* 60(247): 318-324.<https://doi.org/10.31729/jnma.7324>
- Yang Y, Hu X, Li W, Li L, Liao X and Xing S (2022). Abundance, diversity and diffusion of antibiotic resistance genes in cat feces and dog feces. *Environ Pollut* 292(Pt A): 118364.<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.118364>
- Yost CC, Cody MJ, Harris ES, Thornton NL, McInturff AM, Martinez ML, Chandler NB, Rodesch CK, Albertine KH and Petti CA (2009). Impaired neutrophil extracellular trap (NET) formation: a novel innate immune deficiency of human neonates. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 113(25): 6419-6427
- Yuan H, Huang J, Lv B, Yan W, Hu G, Wang J and Shen B (2013). Diagnosis value of the serum amyloid A test in neonatal sepsis: a meta-analysis. *BioMed research international* 2013

Yusef D, Shalakhti T, Awad S, Algharaibeh H and Khasawneh W (2018). Clinical characteristics and epidemiology of sepsis in the neonatal intensive care unit in the era of multi-drug resistant organisms: A retrospective review. *Pediatr Neonatol* 59(1): 35-41.<https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2017.06.001>

Zavala-Norzagaray AA, Aguirre AA, Angulo-Zamudio UA, Ley-Quiñonez CP, Flores-Villaseñor H, León-Sicairos N, Velázquez-Román J, Elorriaga-Verplancken FR, Zavala-Félix KA, Hart CE and Canizalez-Román A (2022). ISOLATION, CHARACTERIZATION, AND ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY OF BACTERIA ISOLATED FROM SEA LION (ZALOPHUS CALIFORNIANUS) PUPS IN NORTHWESTERN MEXICO. *J Wildl Dis* 58(3): 500-511.<https://doi.org/10.7589/jwd-d-21-00183>

Zhou M, Cheng S, Yu J and Lu Q (2015). Interleukin-8 for diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis. *PLoS One* 10(5): e0127170.<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127170>

## **XII. ABREVIATURAS**

ALT: Alanina aminotransferasa

APGAR: Aspecto, pulso, Irritabilidad (del inglés Grimace), actividad y respiración

AST: Aspartato aminotransferasa.

CARS: Síndrome de respuesta antiinflamatoria compensadora

CIASaP: Centro de Investigación aplicada a la Salud Pública

dL: decilitro

DR.: Doctor

DRA.: Doctora

ECDC: Centro Europeo para la prevención y control de enfermedades

CDC: Centro de control y prevención de enfermedades

E. Coli: *Escherichia Coli*

EUA: estados Unidos Americanos

GBS: Streptococcus del grupo B

g: gramos

Hrs: horas

IgG: inmunoglobulina g hiperinmune

Il: Interleucina

L: litros

MC: Maestro en Ciencias

µl: microlitro

MDR: Multidrogoresistente

mg: miligramos

MRSA: Resistencia a meticilina

NET: Trampas extracelulares de neutrofilos

ng: nanogramo

n.v.: nacidos vivos

PCR: Proteína C reactiva

PDR: Panresistente

RN: Recién nacido

SIN-I: Sistema nacional de investigadores nivel 1

SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

SDG: Semanas de gestación

Spp: Especies

S. Aureus: *Estafilococo Aureus*

TNF: Factor de necrosis tumoral

UAS: Universidad Autónoma de Sinaloa

U: unidades

XDR: Extremadamente resistente

%: porcentaje



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA  
FACULTAD DE MEDICINA



Otorga la presente

# CONSTANCIA

A: Dra. María Luisa de la Luz Velázquez Meza

Por haber participado presentando el protocolo de investigación que lleva por título "Identificación de agentes causales y resistencia antimicrobiana de sepsis neonatal, características clínicas y epidemiológicas, en el Hospital de la Mujer de Sinaloa de agosto 2020 a diciembre 2022".

"*Sursum Versus*"

Culliacán de Rosales, Sinaloa, diciembre de 2022

  
Dr. Luis Alberto González García  
Director

  
Dr. José Camberoa Barrera  
Secretario Académico



JORNADA UNIVERSITARIA DEL  
**CONOCIMIENTO**  
UAS - 2022

# SERVICIOS DE SALUD DE SINALOA

## Laboratorio Estatal de Salud Pública de Sinaloa

Otorga la presente

### CONSTANCIA a

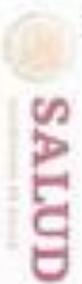
*MORENO-LEAL MARIELA, Angulo Zamudio Uriel, Velázquez Meza María, Ledón Sicairos Midia, Flores Villaseñor Héctor, Velázquez Román Jorge, Acosta Smith Erika, Canizales Román Adrián*

por el trabajo libre intitulado:

«Identificación de Agentes Causales y Resistencia Antimicrobiana de Sepsis Neonatal en el Estado de Sinaloa del 2021 al 2023. Características Epidemiológicas y Clínicas.»  
presentado en cartel durante las

**Jornadas Académicas en Salud Pública 2023**  
en las instalaciones del Laboratorio Estatal de Salud Pública de Sinaloa,  
Culiacán, Sinaloa del 05-08 de diciembre de 2023

  
MSc. OMAR COMPEU BARRERA  
DIRECTOR DEL LABORATORIO ESTADAL  
DE SALUD PÚBLICA



SINALOA  
ESTADAL DE SALUD PÚBLICA



SERVICIOS DE SALUD  
ESTADAL DE SALUD  
LABORATORIO  
ESTADAL