

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**“SEPSIS NEONATAL Y FACTORES ASOCIADOS CON MORTALIDAD EN UN
HOSPITAL DE ATENCIÓN PEDIÁTRICA DE TERCER NIVEL”**

POR

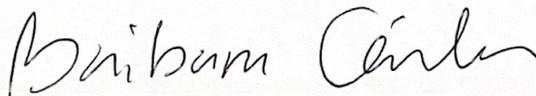
DRA. DIANA GARZA VILLARREAL

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRIA**

DICIEMBRE 2023

**“Sepsis neonatal y factores asociados con mortalidad en un hospital de atención
pediátrica de tercer nivel”**

Aprobación de la tesis:



**Dra. Med. Bárbara Gabriela Cárdenas Del Castillo
Director de la tesis**



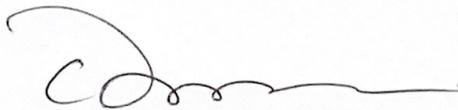
**Dra. Med. Consuelo Treviño Garza
Coordinador de Enseñanza**



**Dr. Fernando García Rodríguez
Coordinador de Investigación**



**Dr. Med. Manuel Enrique De La O Cavazos
Jefe del Departamento de Pediatría**



**Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado**

DEDICATORIA

Quiero dedicar el esfuerzo y el trabajo realizado a mis papás por haberme dado la oportunidad de estudiar lo que yo quisiera y creer en mí desde antes de iniciar este largo camino que hemos recorrido juntos, gracias por los sacrificios que han hecho para que yo pudiera lograr mis sueños.

A mis hermanitas por creer en mí, apoyarme y darme ánimos cada vez que me veían cansada o estresada y a Jorge por siempre acompañarme, entenderme y aconsejarme desde la experiencia para ser una mejor doctora y persona, sé que juntos vamos a llegar muy lejos.

A todos los niños que fueron mis pacientes estos tres años, son mi principal inspiración y razón para amar lo que hago, gracias por confiar en mí.

A Dios por darme vida, salud y ponerme siempre en el lugar correcto para lograr lo que mi corazón anhela.

AGRADECIMIENTOS

Un agradecimiento especial al departamento de Pediatría del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” por permitirme crecer y aprender, a mis maestros de pediatría que me enseñaron con paciencia y compartieron sus conocimientos conmigo, gracias también por sus consejos y palabras de aliento.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESUMEN	6
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	8
Capítulo III	
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
Capítulo IV	
4. JUSTIFICACIÓN	18
Capítulo V	
5. HIPOTESIS	19
Capítulo VI	
6. OBJETIVOS	20
Capítulo VII	
7. MATERIAL Y METODOS	21
Capítulo VIII	
8. RESULTADOS	25
Capítulo IX	
9. DISCUSIÓN	31
Capítulo X	
10. CONCLUSIONES	36
Capítulo XI	
11. BIBLIOGRAFÍA	37

CAPITULO I

RESUMEN

ANTECEDENTES

La sepsis neonatal ha sido clasificada como de inicio temprano o tardío. Las manifestaciones clínicas de una infección de inicio temprano ocurren generalmente en las primeras 72 horas de vida; Son adquiridas antes o durante el nacimiento y usualmente se asocian con una transmisión vertical madre a hijo. Las infecciones de inicio tardío se presentan de 3 a 7 días de edad, y son atribuidas a organismos adquiridos en la interacción con el ambiente hospitalario o la comunidad.

OBJETIVOS

Describir la presentación clínica y factores asociados a mortalidad por sepsis neonatal en un hospital de atención pediátrica de tercer nivel.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, analítico, longitudinal, incluyendo neonatos con diagnóstico confirmado de sepsis neonatal que contaran con cultivo positivo de algún líquido corporal normalmente estéril. Se analizaron diferentes variables maternas y del recién nacido y se analizó su asociación con la aparición de sepsis neonatal.

RESULTADOS

Se incluyeron 66 neonatos, de los cuales fallecieron 13 (19.7%). La mortalidad se asoció con distensión abdominal (38.5% vs. 11.3%, $P=0.003$; OR 4.89, IC 95% 1.20-19.92), menores niveles de plaquetas (103 vs. 242 K/ml, $P=0.01$). menor aislamiento de *S. epidermidis* (15.4% vs. 47.2%, $P=0.037$), y mayor de *Acinetobacter baumannii* (38.5% vs. 13.2%, $P=0.049$; OR 4.10, IC 95% 1.04-16.18). Se encontró un mayor aislamiento de los

patógenos en muestra de secreción bronquial en pacientes fallecidos (69.2% vs. 30.2%, P=0.012; OR 5.20, IC 95% 1.39-19.34). Todos los pacientes fallecidos requirieron intubación orotraqueal (IOT) y tuvieron un mayor frecuencia de uso de catéter venoso central (CVC) (69.25% vs. 86.8%, P=0.02; OR 4.37, IC 95% 1.18-16.17) y menor de catéter central de inserción periférica (PICC) (46.2% vs. 86.8%, P=0.004; OR 0.13, IC 95% 0.03-0.50).

CONCLUSIONES

La mortalidad neonatal por sepsis fue del 19.7%. La sepsis neonatal se asoció principalmente a productos con distensión abdominal, menores cuentas plaquetarias, infección por *A. baumannii*, aislamiento en secreción bronquial, intubación orotraqueal y uso de catéter venoso central.

PALABRAS CLAVE: *sepsis neonatal, temprana, tardía, cultivo*

CAPITULO II

INTRODUCCIÓN

El concepto de sepsis neonatal es utilizado para referirse a una condición de origen bacteriano, fúngico o de tipo viral relacionado con alteraciones hemodinámicas u otras presentaciones clínicas y resulta en morbilidad sustancial. A pesar del conocimiento clínico en la atención de neonatos con sepsis sospechada o ya confirmada, aún existen retos que incluyen la ausencia de definición por consenso de sepsis neonatal.¹

De forma tradicional, la definición de sepsis incluye que se aisle un patógeno en líquido corporal que normalmente se encuentra estéril, como líquido cefalorraquídeo o en la sangre. Pero, debido que las condiciones clínicas de sepsis pueden ser relacionadas con la producción por citocinas pro-inflamatorias, el término de síndrome de respuesta sistémica inflamatoria también ha sido empleado cuando se describe la sepsis neonatal.²

La sepsis neonatal ha sido clasificada como de inicio temprano o tardío. Las manifestaciones clínicas de una infección de inicio temprano ocurren generalmente en las primeras setenta y dos horas de vida;¹ Son adquiridas antes o durante el nacimiento y usualmente se asocian con una transmisión de tipo vertical de la madre al hijo. Las infecciones de inicio tardío se presentan pasadas las setenta y dos horas, de 3-7 días de edad, y son relacionadas con microorganismos adquiridos en la interacción con el ambiente hospitalario o la comunidad. En algunas condiciones, los organismos atribuidos a infecciones de sepsis de inicio tardío pueden haber sido adquiridas durante el parto, pero con la característica clínica de infección después de

las setenta y dos horas de vida. En neonatos con edad gestacional extremadamente baja o que nacen a término y con alto riesgo, muchos de los cuales tienen estancias hospitalarias prolongadas, la designación de sepsis de inicio tardío puede aplicar a cualquier episodio de sepsis desde el nacimiento al egreso hospitalario, sin importar la edad en la cual ocurrió el episodio. Para infecciones de estreptococos del grupo B, el inicio tardío se asocia con la enfermedad que ocurre entre la primera semana a 3 meses de edad, con infecciones que ocurren posterior a los 3 meses identificadas como infecciones de inicio muy tardío.³

Las estadísticas de sepsis neonatal cambian en cada ambiente, que varían entre países de diferentes niveles de ingresos. La definición de la tasa de sepsis neonatal es de relevancia. Cuando se comparan tasas de sepsis neonatal, es importante denotar si el denominador comprende del total de número de nacimientos o alguna otra medida, como ingresos hospitalarios. De esta forma, es importante considerar si se reportaron los estimados de tasas basados en la población o basados en tasas hospitalarias de sepsis neonatal.²

Los productos que presentan un nacimiento a término masculinos tienen mayor incidencia de sepsis neonatal que los femeninos, aunque esta asociación no ha sido observada en productos pretérmino. De acuerdo con un estudio se encontraron tasas de sepsis neonatal de inicio temprano confirmadas por cultivo en casi 400 mil nacidos vivos.⁴ La tasa de sepsis temprana, definido por un cultivo bacteriano positivo en sangre o LCR < 72 horas de edad, fue de 0.98 infecciones por cada mil nacidos vivos, con tasas contrarias con el peso al nacer (10.96 por cada mil nacidos vivos para productos de 401 - 1500 g, 1.38 para productos de 1501- 2500 g y 0.57 con peso al nacer mayor a 2500 g).⁴

Se han documentado 2.5 millones de ingresos al hospital asociados con sepsis (30.8 por mil nacidos vivos) en productos de menos de 3 meses de edad de 1988 a 2006 de acuerdo con un estudio transversal que consideró los reportes del *US National Hospital Discharge Survey*.⁵ En un estudio se encontró una menor incidencia de la sepsis neonatal posterior a la implementación de la profilaxis antibiótica durante el parto que paralela la disminución en la sepsis neonatal temprana asociada a estreptococo del grupo B. También se ha observado una disminución constante pero modesta en las tasas de ingresos hospitalarios en productos a término y menor en productos pretérmino durante el periodo de vigilancia.⁵

La sepsis temprana se presenta in útero ya sea de forma transplacentaria, o más comúnmente, por bacterias ascendentes del tracto vaginal después de la ruptura de membranas. De forma adicional, el neonato puede infectarse al exponerse con bacterias, virus u hongos potencialmente patogénicos a través del canal del parto. El canal de parto humano es colonizado por bacterias aerobias y anaerobias que pueden ser transmitidas de forma vertical de una infección de tipo ascendente en el líquido amniótico o infección natal del neonato durante el trabajo de parto o parto.^{6,7}

La corioamnionitis, frecuentemente referida como infección intraamniótica, es una inflamación de las membranas fetales de inicio agudo, aparentemente relacionado con infección bacteriana. La corioamnionitis resulta de la invasión por bacterias del líquido amniótico, frecuentemente como resultado de una ruptura con largo periodo de tiempo de membranas amnióticas. El síndrome clínico de corioamnionitis puede tener signos y síntomas maternos, como leucocitosis, fiebre, descarga fétida o grumosa y dolor abdominal bajo. La corioamnionitis puede también presentarse de forma asintomática con anomalías de laboratorio o patológicas que apoyan el

síndrome. La tasa de corioamnionitis histológica es contrariamente asociada con las semanas de gestación al nacer y directamente asociada con la duración de ruptura de membranas.⁸⁻¹¹ *Ureaplasma parvum* y *U. urealyticum*, ambas micoplasmas de tipo genitales, son bacterias comúnmente identificadas en placentas con corio amnionitis histológico y de líquido amniótico. La colonización por *Ureaplasma* spp. ha sido asociada con displasia broncopulmonar. El entendimiento de la asociación entre corioamnionitis materna y desenlaces neonatales es un área de interés activa por equipos de investigación maternos y neonatales.¹²

Durante los primeros tres meses, de vida, el sistema inmune innato, incluyendo células natural killer, células presentadoras de antígenos, fagocitos y el sistema de complemento, defienden contra los microorganismos patógenos. La disminución en la función de los neutrófilos y menores concentraciones de inmunoglobulinas incrementan la susceptibilidad de productos pretérmino a infección invasiva. Con el crecimiento de los lactantes, se encuentran expuestos a organismos ambientales que pueden ser patogénicos, comparado con aquellos sistemas inmunes inmaduros. El contacto con el personal del hospital, miembros de la familia, fuentes nutricionales y equipo que esta contaminado tienen una representación de oportunidades de exposición de patógeno. La contaminación por mano es la fuente más común de infecciones postnatales en niños admitidos al hospital, dando importancia a la higiene de manos.²

Las infecciones hematógenas tardías se presentan más frecuentemente en productos con catéter venoso central que en niños sin estos dispositivos, quienes usualmente son mayores, y estas infecciones son más frecuentemente asociadas a organismos Gram (+), incluyendo estreptococos y estafilococos coagulasa negativo. Muchos de

los casos que cursan con meningitis son infecciones tardías, que resultan de una diseminación de tipo hematógena por medio de la vía del plexo coroideo hacia el sistema nervioso central; con menor frecuencia, las meningitis tardías resultan en una contigua diseminación debido a la contaminación de pacientes que tienen apertura de defectos del tubo neural, dispositivos a nivel ventricular o heridas penetrantes de monitores de cuero cabelludo del feto. Hay complicaciones de la meningitis como infartos sépticos, ventriculitis, formación de abscesos, hidrocefalia y derrames subdurales que ocurren con más frecuencia en neonatos.¹³

El factor de riesgo más importante para predisponer a infección que puede resultar en sepsis es tener un peso bajo para la edad gestacional o ser prematuro. Los neonatos pretérmino con bajo peso tienen 3-10 veces mayor incidencia de infección que los productos a término con peso normal al nacer. La disfunción inmune y una ausencia de anticuerpos de tipo IgG de la madre que son adquiridos de manera transplacentaria podrían aumentar el riesgo de infección. Adicionalmente, los niños pretérminos con frecuencia requieren catéteres intravenosos por tiempos prolongados, intubación orotraqueal u otros procedimientos que son invasivos y que proveen un portal de entrada o barrera alterada, colocándolos en un incremento de infecciones adquiridas en el hospital. Además, las concentraciones de vitamina D neonatales bajas se asocian con sepsis de inicio temprano.¹⁴

Los antecedentes de la madre pueden proveer de información acerca de colonización bacteriana, inmunidad innata y también la adquirida, exposiciones a agentes de tipo infecciosos, y factores de riesgo obstétricos, como prematuridad, corioamnionitis, ruptura prematura de membranas prolongada e infecciones de la vía urinaria. Las tasas de sepsis neonatal aumentan sustancialmente en niños con bajo peso en

presencia de corioamnionitis en la madre. Los factores que influyen en cómo y si se presenta la enfermedad, incluyendo prematuridad, enfermedades subyacentes, procedimientos de tipo invasivos, la proporción del inóculo, la virulencia que tiene el microorganismo que infecta, tener una predisposición de herencia, sistema inmune natural, respuesta inmune del huésped y la adquisición de anticuerpos maternos por medio de la placenta, aún no se comprenden bien del todo. La aspiración o ingesta de microorganismos del líquido amniótico pueden permitir el desarrollo de neumonía congénita o que presenten una infección sistémica, con presentaciones frecuentemente antes del parto (sufrimiento fetal o taquicardia), al momento del nacimiento del producto (apnea, dificultad respiratoria y shock), o posterior a un periodo de latencia de unas horas hasta uno o dos días (distrés respiratorio, inestabilidad hemodinámica o shock). Además, la bacteriuria por estreptococo beta hemolítico de la madre, es indicativo de una carga pesada de colonización por la bacteria, representa un riesgo importante de adquirir una infección neonatal de este organismo.²

La resucitación al nacimiento, incluyendo intubación endotraqueal emergente o inserción de catéter vascular umbilical, se asocia con un incremento del riesgo de infección bacteriana. Esta infección podría ser debido a una exposición de organismos asociados con colonización materna al momento del nacimiento o adquisición de patógenos translocados durante los procedimientos asociados con resucitación.²

Los neonatos con sepsis bacteriana pueden mostrar síntomas y signos no específicos o signos focales de infección, que incluyen inestabilidad de temperatura, hipotensión, pobre perfusión con la presentación de piel moteada o palidez en el producto, acidosis de tipo metabólica, taqui o bradicardia, apnea, distrés respiratoria, cianosis, letargo,

convulsiones, irritabilidad, intolerancia a la vía oral, distensión abdominal, ictericia, púrpura, petequias o sangrado. Los síntomas iniciales podrían ser pocos o incluir apnea aislada o taquipnea con retracciones, aleteo nasal, gruñidos o taquicardia. Las complicaciones tardías podrían incluir distrés respiratorio, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca, choque, lesión renal, alteración hepática, edema cerebral, trombosis, sangrado, insuficiencia adrenal, disfunción a nivel de la médula ósea (anemia, neutropenia o trombocitopenia) y coagulación diseminada intravascular. ¹⁵⁻

17

Las presentaciones no infecciosas de falla orgánica podrían mimetizar la presentación de la sepsis en el neonato. Adicionalmente, las causas de tipo infeccioso y también las tipo no infecciosas pueden estar presentes en el mismo huésped. Por ejemplo, se ha llegado a documentar que el síndrome de distrés respiratoria relacionado con la deficiencia de surfactante puede presentarse con el desarrollo de neumonía bacteriana.¹⁸

Generalmente, la sepsis neonatal confirmada por laboratorio se diagnostica por medio del aislamiento de un agente causal de un sitio corporal generalmente estéril, como líquido cefalorraquídeo, orina, sangre, fluidos pleurales, articulares y líquido peritoneal. Para mejorar el diagnóstico, los especímenes que son obtenidos asépticamente son esenciales. Para cultivos de sangre, se requiere obtener un mínimo de 0.5-1 ml de sangre, preferentemente de dos venopunciones de sitios separados. Los patógenos verdaderos son con mayor probabilidad presentes en ambos cultivos. En la presencia de un catéter venoso central, los cultivos de sangre deben hacerse idealmente simultáneamente, con una muestra por punción periférica y otra muestra del catéter vascular para que el tiempo diferencial de positividad pueda

ser evaluado.¹⁵ Esto facilita la identificación de bacteriemia periférica de infecciones sanguíneas relacionadas al catéter y tiene implicaciones para el manejo clínico. Debido a que algunos organismos solo pueden ser detectados por líquido cefalorraquídeo y no en sangre, en productos sintomáticos la valoración de sepsis debe incluir una punción lumbar.¹⁷ Los sistemas de hemocultivo automatizados monitorean los especímenes de forma continua y alertan cuando hay una señal positiva detectada, facilitando un procesamiento de la identificación del patógeno. La espectrometría de masas MALDI-TOF puede asistir en la identificación temprana de organismos de cultivos de sangre, permitiendo una terapia antibiótica dirigida en un ambiente de infecciones hematógenas.¹⁸ Más recientemente, las PCR multiplex en especímenes de hemocultivos positivos pueden identificar bacterias comunes y organismos fúngicos, así como genes que tienen una asociación con resistencia antimicrobiana a horas del crecimiento del organismo.¹⁹ Se ha utilizado tecnología similar en muestras de líquido cefalorraquídeo para mejorar el tiempo de identificación de organismos bacterianos.²⁰

Las infecciones de la vía urinaria no ocurren en las primeras 72 horas de vida, y por ello, no se realiza de forma rutinaria la aspiración de vejiga o cateterización urinaria como parte de la evaluación de la sepsis neonatal temprana. Sin embargo, las infecciones de la vía urinaria son comunes en productos pretérmino y a término mayores y la fuente urinaria debe ser considerada en las presentaciones de sepsis tardía.²¹

La examinación de la placenta, con atención a la patología, puede sugerir tanto inflamación intrauterina aguda como crónica. A pesar de que los cultivos placentarios pueden revelar bacteria patogénica potencial, es probable que represente exposición

fetal en lugar de infección verdadera, y no debería ser una razón de antibioticoterapia prolongada en el neonato.²²

CAPITULO III

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo con estimados de la Organización Mundial de la Salud, hay alrededor de 5 millones de muertes neonatales por año, 98% de las cuales ocurren en países en vías de desarrollo.²³⁻²⁴ La infección, la prematurez y la asfixia al nacer son las principales causas.

En países en desarrollo, la mortalidad neonatal, es de 34%. En contraste, la mortalidad neonatal en países desarrollados es alrededor de 5%.²⁵ La mortalidad neonatal en Asia es de 34%, en África de 42% y en América Latina y el Caribe de 17%, aunque hay grandes variaciones en diferentes países entre sí. En algunos países, los neonatos, en particular los pretérmino o pequeños para la edad gestacional, no son registrados, debido a costos de registro, ignorancia o dificultades logísticas. En algunas tradiciones, los neonatos no se vuelven parte de la familia hasta tener varios días o semanas de vida, por lo que muchas muertes tempranas no son reconocidas.²⁶ Generalmente se asume que la mortalidad neonatal en países en desarrollo es sub reportada en al menos un 20%.²³

Además de esto, es necesario reconocer la importancia de la identificación de productos con sepsis neonatal, la frecuencia con la que se presentan los factores de riesgo y las manifestaciones clínicas de ellos en nuestro medio y evaluar el abordaje de los pacientes asociado con sus desenlaces clínicos, con la finalidad de mejorar la

atención clínica que reciben los pacientes y diseñar e implementar programas que permitan mejorar su condición.

CAPITULO IV

JUSTIFICACIÓN

La sepsis neonatal ha sido reconocida como un problema importante de salud pública, y de acuerdo con los indicadores mundiales, se ha reconocido una mayor incidencia en países en vías de desarrollo y con medianos a bajos ingresos, como el nuestro. La sepsis neonatal ha sido asociada con un aumento en la mortalidad del neonato, así como la presencia de comorbilidades y complicaciones al nacer y durante los primeros días y semanas de vida, así como secuelas importantes en el desarrollo del producto. Este trabajo, evaluó la presentación clínica del paciente con sepsis neonatal y se identificaron los factores asociados con mortalidad en nuestro centro para la implementación de programas que permitan mejorar su salud y establecer el impacto de los esfuerzos realizados por nuestro grupo de atención pediátrica y neonatal.

CAPITULO V

HIPÓTESIS

H_A: La prematurez, hemocultivo positivo, trombocitopenia, leucopenia, leucocitosis, proteína C reactiva elevada son factores asociados a mortalidad en sepsis neonatal en pacientes de un hospital de tercer nivel.

H₀: La prematurez, hemocultivo positivo, trombocitopenia, leucopenia, leucocitosis, proteína C reactiva elevada no son factores asociados a mortalidad en sepsis neonatal en pacientes de un hospital de tercer nivel.

CAPITULO VI

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Conocer los factores asociados a mortalidad en sepsis neonatal en un hospital de atención pediátrica de tercer nivel.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conocer la presentación clínica del recién nacido con sepsis neonatal
- Identificar los principales sitios de presentación de sepsis y agentes.
- Describir la evolución del paciente con sepsis neonatal temprana y tardía en nuestro centro.
- Establecer factores asociados con mortalidad en el paciente con sepsis neonatal.

CAPITULO VII

MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO

Estudio de tipo casos y controles que se encuentra dentro de una cohorte histórica:

- Retrospectivo
- Observacional
- Analítico
- Longitudinal

POBLACION Y MUESTRA

Productos que hayan nacido en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” con el diagnóstico postnatal de sepsis. No se necesitó una estimación de muestra ya que se tomaron en cuenta cada uno de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección en un tiempo establecido.

CRITERIOS

Criterios de inclusión

1. Neonatos de sexo indistinto de cualquier edad gestacional
2. 1 a 28 días de edad
3. Diagnóstico confirmado de sepsis neonatal por cultivo de líquido corporal normalmente estéril
4. Nacimiento entre el 01 de enero de 2022 al 31 de diciembre de 2022.

5. Atención perinatal en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”

Criterios de exclusión

1. Información en expediente clínico incompleta.
2. Traslado a otro centro para atención obstétrica de la madre, perinatal o neonatal.

METODOLOGIA

Se realizó una búsqueda de expedientes de pacientes que cumplieran con el diagnóstico por CIE-10 de sepsis neonatal. Se encontraron un total de 306 expedientes que cumplieron estos criterios durante el periodo de enero de 2022 a diciembre de 2022. Se decidió incluir exclusivamente los expedientes que cuenten con resultado de cultivo positivo. No se realizó cálculo de la muestra debido a que se realizó un estudio poblacional donde se incluyeron todos los expedientes que cumplan con los criterios de inclusión.

Se llevo a cabo un muestro no probabilístico de casos consecutivos para la obtención de expedientes.

ANALISIS ESTADISTICO

En la estadística comparativa se utilizó el estadístico de kolmogorov smirnov para ver la normalidad de los datos.

Se documentaron frecuencias absolutas y proporciones para variables que son cualitativas para la descripción de las variables y por su parte para el caso de las variables cuantitativas se documentaron en medias de tendencia central, así como las correspondientes medias de dispersión (media / mediana; desviación estándar / rango intercuartil).

Se compararon variables cualitativas con la prueba de χ^2 cuadrada de Pearson o la prueba exacta de Fisher.

Se emplearon las pruebas de t de Student para grupos no relacionados o U de Mann Whitney para comparar variables de dos grupos no asociados entre sí. Se calcularon OR o Razón de Momios con su IC al 95%. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como significativo estadísticamente. Se empleó el paquete estadístico SPSS v24.

CAPITULO VIII

RESULTADOS

Se incluyeron 66 neonatos, de los cuales fallecieron 13 (19.7%) y sobrevivieron 53 (80.3%). En la tabla 1 se resumen las características maternas de los productos. La mediana de edad materna fue de 26.5 (21-32.2) años. El embarazo fue resuelto con una mediana de 33.5 (30-36.2) semanas. El 31.8% de las madres eran primigestas, 57.6% con antecedente de parto, 60.6% de cesárea y 25.8% de aborto. Se identificó preeclampsia en 14 (21.2%), infección de vías urinarias en 7 (10.6%), cervicovaginitis en 4 (6.1%), diabetes gestacional en 7 (10.6%), corioamnioitis en 1 (1.5%) y sífilis en 1 (1.5%). Un total de 9 (13.6%) pacientes presentaron ruptura prematura de membranas, la mayoría con más de 24 horas.

No se encontró una asociación entre las características maternas y la mortalidad del producto.

Tabla 1. Características maternas y su asociación con mortalidad por sepsis neonatal.

Variable	Global	Fallecidos	Sobrevivientes	P	OR (IC 95%)
Edad materna (años)	26.5 (21-32.2)	26 (19-31)	27 (22-32.5)	0.388	-
Edad gestacional	33.5 (30-36.2)	34(27.5-36.7)	33.4 (31-36)	0.532	-
Primigesta	21 (31.8%)	6 (46.2%)	15 (28.3%)	0.181	2.17 (0.62-7.53)
Antecedente de parto	38 (57.6%)	6 (46.2%)	32 (60.4%)	0.352	0.56 (0.16-1.90)
Antecedente de cesárea	40 (60.6%)	8 (61.5%)	32 (60.4%)	0.939	1.05 (0.30-3.64)
Antecedente de aborto	17 (25.8%)	2 (15.4%)	15 (28.3%)	0.283	0.46 (0.09-2.32)
Preeclampsia	14 (21.2%)	3 (23.1%)	11 (20.8%)	0.559	1.14 (0.26-4.88)
Infección de vías urinarias	7 (10.6%)	0 (0%)	7 (13.2%)	0.198	-
Cervicovaginitis	4 (6.1%)	1 (7.7%)	3 (5.7%)	0.594	1.38 (0.13-14.55)
Diabetes gestacional	7 (10.6%)	1 (7.7%)	6 (11.3%)	0.581	0.65 (0.07-5.95)
Corioamnionitis	1 (1.5%)	0 (0%)	1 (1.9%)	0.803	-
Sífilis	1 (1.5%)	0 (0%)	1 (1.9%)	0.803	-
Ruptura de membranas	-			0.658	-
>24 horas	6 (9.1%)	1 (7.7%)	5 (9.4%)		
<24 horas	3 (4.5%)	0 (0%)	3 (5.7%)		
Sin ruptura	57 (86.4%)	12 (92.3%)	45 (84.9%)		

Del total de los productos, 31 (47%) fueron varones y 35 (53%) mujeres. La mediana de peso al nacer fue de 1675 (1296-2543) gramos, de los cuales 12 (81.2%) presentaron bajo peso al nacer y 1 (1.5%) presentó peso elevado. Se documentaron 25 (37.9%) casos con APGAR <7 puntos en el primer minuto y 6 (9.1%) en el quinto. Dos tercios de los embarazos fueron resueltos por cesárea. Se documentaron 56 (84.8%) casos de premaurez, 31 (47%) de síndrome de distrés respiratorio, 5 (7.6%) de RCIU, 10 (15.2%) de cardiopatía y 6 (9.1%) con presencia de malformaciones.

No encontramos que las características al nacer de los productos se asociaran con mortalidad en nuestros pacientes.

Tabla 2. Asociación de las características al nacer de los productos con mortalidad por sepsis neonatal.

Variable	Global	Fallecidos	Sobrevivientes	P	OR (IC 95%)
Sexo				0.355	-
Masculino	31 (47%)	5 (38.5%)	26 (49.1%)	-	0.64 (0.18-2.24)
Femenino	35 (53%)	8 (61.5%)	27 (50.9%)		Ref
Peso al nacer (g)	1675 (1296-2543)	1015 (870-2627)	1740 (1360-2480)	0.11	-
Peso para la edad gestacional	-			0.786	-
Bajo	12 (18.2%)	3 (23.1%)	9 (17%)		
Adecuado	53 (80.3%)	10 (76.9%)	43 (81.1%)		
Elevado	1 (1.5%)	0 (0%)	1 (1.9%)		
Peso bajo para edad gestacional	12 (18.2%)	3 (23.1%)	9 (17%)	0.436	1.46 (0.33-6.41)
APGAR <7 pts	-				
1er minuto	25 (37.9%)	7 (53.8%)	18 (34%)	0.157	2.26 (0.66-7.75)
5to minuto	6 (9.1%)	3 (23.1%)	3 (5.7%)	0.085	5.00 (0.87-28.44)
Vía de nacimiento	-			0.448	
Cesárea	44 (66.7%)	8 (61.5%)	36 (67.9%)	-	0.75 (0.21-2.65)
Parto	22 (33.3%)	5 (38.5%)	17 (32.1%)		Ref
Prematurez	56 (84.8%)	11 (84.6%)	45 (84.9%)	0.635	0.97 (0.18-5.26)
Síndrome de distrés respiratorio	31 (47%)	7 (53.8%)	24 (45.3%)	0.579	1.41 (0.41-4.76)
RCIU	5 (7.6%)	1 (7.7%)	4 (7.5%)	0.679	1.02 (0.10-9.98)
Cardiopatía	10 (15.2%)	3 (23.1%)	7 (13.2%)	0.307	1.97 (.43-8.97)
Malformaciones	6 (9.1%)	1 (7.7%)	5 (9.4%)	0.663	0.80 (0.08-7.50)

Del total de los productos, la mayoría presentó sepsis temprana (87.9%). De la presentación clínica, 10 (15.2%) presentó apnea, 24 (36.4%) deterioro ventilatorio, 7 (10.6%) hiperbilirrubinemia, 5 (7.6%) pobre ganancia de peso, 9 (13.6%) intolerancia a la vía oral, 11 (16.7%) fiebre y 11 (16.7%) distensión abdominal.

Los parámetros de la biometría hemática y PCR se resumen en la tabla 3.

Se encontró que la distensión abdominal fue un factor asociado con mayor mortalidad (38.5% vs. 11.3%, $P=0.003$; OR 4.89, IC 95% 1.20-19.92), además de que los pacientes que fallecieron tuvieron menores niveles de plaquetas (103 vs. 242 K/ml, $P=0.01$).

Tabla 3. Presentación clínica de la sepsis y su asociación con mortalidad por sepsis neonatal.

Variable	Global	Fallecidos	Sobrevivientes	P	OR (IC 95%)
Inicio de sepsis	-			0.185	
Temprana	58 (87.9%)	10 (76.9%)	48 (90.6%)	-	0.34 (0.07-1.69)
Tardía	8 (12.1%)	3 (23.1%)	5 (9.4%)		Ref
Apnea	10 (15.2%)	1 (7.7%)	9 (17%)	0.365	0.40 (0.04-3.54)
Deterioro ventilatorio	24 (36.4%)	5 (38.5%)	19 (35.8%)	0.551	1.11 (0.32-3.90)
Hiperbilirrubinemia	7 (10.6%)	0 (0%)	7 (13.2%)	0.198	-
Pobre ganancia de peso	5 (7.6%)	0 (0%)	5 (9.4%)	0.321	-
Intolerancia a la vía oral	9 (13.6%)	3 (23.1%)	6 (11.3%)	0.244	2.35 (0.50-11.01)
Fiebre	11 (16.7%)	2 (15.4%)	9 (17%)	0.629	0.88 (0.16-4.71)
Distensión abdominal	11 (16.7%)	5 (38.5%)	6 (11.3%)	0.033	4.89 (1.20-19.92)
Hemoglobina (g/dL)	12.1 (10.6-14.8)	11.7 (10-14.1)	12.2 (10-14.9)	0.514	-
Leucocitos (K/ml)	9.8 (7.2-15.3)	10.7 (4-23.8)	9.8 (7.6-15.1)	0.699	-
Neutrófilos (K/ml)	4.2 (2.2-8.3)	3 (1.1-15.1)	4.3 (2.3-7.6)	0.917	-
Linfocitos (K/ml)	3.8 (2.5-5.5)	3.8 (1.2-4.8)	3.8 (2.8-5.6)	0.306	-
Plaquetas (K/ml)	230 (137-370)	103 (58-242)	242 (190-409)	0.01	-
PCR	0.9 (0.6-2.9)	2 (0.75-7.1)	0.9 (0.6-2.1)	0.072	-

Los patógenos identificados con mayor frecuencia en los pacientes fueron *Staphylococcus epidermidis* (40.9%), *Escherichia coli* (21.2%) y *Acinetobacter baumannii* (18.2%). Los pacientes fallecidos tuvieron con menor frecuencia el aislamiento de *S. epidermidis* (15.4% vs. 47.2%, $P=0.037$), aunque no alcanzó a demostrarse que fuese un factor protector (OR 0.20, IC 95% 0.04-1.009). Sin embargo, *Acinetobacter baumannii* se asoció con mortalidad (38.5% vs. 13.2%, $P=0.049$; OR 4.10, IC 95% 1.04-16.18) (tabla 4).

Tabla 4. Microorganismos aislados en los pacientes y su asociación con mortalidad por sepsis neonatal.

Variable	Global	Fallecidos	Sobrevivientes	P	OR (IC 95%)
Lysinibacillus spp.	2 (3%)	0 (0%)	2 (3.8%)	0.638	-
Staphylococcus epidermidis	27 (40.9%)	2 (15.4%)	25 (47.2%)	0.037	0.20 (0.04-1.009)
Acinetobacter baumannii	12 (18.2%)	5 (38.5%)	7 (13.2%)	0.049	4.10 (1.04-16.18)
Stenotrophomonas maltophilia	5 (7.6%)	1 (7.7%)	4 (7.5%)	0.679	1.02 (0.10-9.98)
Candida spp.	6 (9.1%)	1 (7.7%)	5 (9.4%)	0.663	0.80 (0.08-7.50)
Escherichia coli	14 (21.2%)	1 (7.7%)	13 (24.5)	0.172	0.25 (0.03-2.16)
Proteus mirabilis	2 (3%)	0 (0%)	2 (3.8%)	0.642	-
Enterococcus faecalis	7 (10.6%)	2 (15.4%)	5 (9.4%)	0.419	1.74 (0.29-10.20)
Enterococcus faecium	3 (4.5%)	0 (0%)	3 (5.7%)	0.512	-
Pseudomonas aeruginosa	7 (10.6%)	2 (15.4%)	5 (9.4%)	0.419	1.74 (0.29-10.20)
Klebsiella pneumoniae	10 (15.2%)	1 (7.7%)	9 (17%)	0.365	0.40 (0.04-3.54)
Staphylococcus aureus	5 (7.6%)	1 (7.7%)	4 (7.5%)	0.679	1.02 (0.10-9.98)
Clostridium perfringens	1 (1.5%)	0 (0%)	1 (1.9%)	0.803	-
Enterobacter cloacae	4 (6.1%)	2 (15.4%)	2 (3.8%)	0.171	4.63 (0.58-36.57)
Streptococcus mitis	2 (3%)	1 (7.7%)	1 (1.9%)	0.358	4.33 (0.25-74.31)
Corynebacterium jeikeium	1 (1.5%)	0 (0%)	1 (1.9%)	0.803	-
Haemophilus influenzae	1 (1.5%)	0 (0%)	1 (1.9%)	0.803	-

Los principales sitios de aislamiento fueron por hemocultivo (65.2%), secreción bronquial (37.9%) y el urocultivo (24.2%). Se encontró un mayor aislamiento de los patógenos por secreción bronquial en pacientes fallecidos (69.2% vs. 30.2%, $P=0.012$; OR 5.20, IC 95% 1.39-19.34) (tabla 5).

Tabla 5. Sitios de aislamiento de los patógenos y su asociación con mortalidad por sepsis neonatal.

Variable	Global	Fallecidos	Sobrevivientes	P	OR (IC 95%)
Hemocultivo	43 (65.2%)	6 (46.2%)	37 (69.8%)	0.102	0.37 (0.10-1.27)
Secreción bronquial	25 (37.9%)	9 (69.2%)	16 (30.2%)	0.012	5.20 (1.39-19.34)
LCR	2 (3%)	0 (0%)	2 (3.8%)	0.642	-
Urocultivo	16 (24.2%)	4 (30.8%)	12 (22.6%)	0.387	1.51 (0.39-5.81)
Secreción conjuntival	1 (1.5%)	0 (0%)	1 (1.9%)	0.803	-

Las principales complicaciones de los productos fueron hemorragia de matriz germinal (39.4%) y enterocolitis necrotizante (28.8%), sin embargo, las complicaciones no se asociaron con mortalidad. Todos los pacientes fallecidos requirieron IOT y tuvieron un mayor frecuencia de uso de CVC (69.25% vs. 86.8%, $P=0.02$; OR 4.37, IC 95% 1.18-16.17) y menor de PICC (46.2% vs. 86.8%, $P=0.004$; OR 0.13, IC 95% 0.03-0.50) (tabla 6).

Tabla 6. Desenlaces neonatales y su asociación con mortalidad por sepsis neonatal.

Variable	Global	Fallecidos	Sobrevivientes	P	OR (IC 95%)
Hemorragia de matriz germinal	26 (39.4%)	5 (38.5%)	21 (40.4%)	0.899	0.92 (0.26-3.21)
Enterocolitis necrotizante	19 (28.8%)	5 (38.5%)	14 (26.4%)	0.295	1.74 (0.48-6.22)
Retinopatía del recién nacido	1 (1.5%)	0 (0%)	1 (1.9%)	0.803	-
Leucomalacia	4 (6.1%)	0 (0%)	4 (7.5%)	0.406	-
Displasia broncopulmonar	6 (9.1%)	1 (7.7%)	5 (9.4%)	0.663	0.80 (0.08-7.50)
CVC	27 (40.9%)	9 (69.2%)	18 (34%)	0.02	4.37 (1.18-16.17)
PICC	52 (78.8%)	6 (46.2%)	46 (86.8%)	0.004	0.13 (0.03-0.50)
IOT	46 (69.7%)	13 (100%)	33 (62.3%)	0.005	-
Días de estancia en UCIN	34.5 (12-58)	14 (5-18.5)	41 (19-59)	0.002	-

CAPITULO IX

DISCUSIÓN

La sepsis neonatal es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad entre los recién nacidos en todo el mundo, más aún en los países en desarrollo como el nuestro.^{28,29}

La confirmación por laboratorio de la sepsis neonatal es esencial para garantizar el tratamiento adecuado de los casos. Para ello, el estudio de referencia para el diagnóstico definitivo de sepsis neonatal es el hemocultivo.³⁰ Sin embargo, los resultados del hemocultivo suelen estar disponibles sólo después de un retraso de aproximadamente 2 días, por lo que se necesita un tratamiento empírico inicial para los casos sospechosos.

Es esencial conocer los diversos factores de riesgo de sepsis neonatal comprobada por cultivo y los predictores de mortalidad en los recién nacidos. Esto puede identificar a los recién nacidos con riesgo de desarrollar sepsis y aquellos con mayor riesgo de muerte, de modo que el tratamiento empírico pueda iniciarse rápidamente. Por ello, se llevó a cabo este estudio con la finalidad de conocer los factores asociados a mortalidad en sepsis neonatal en un hospital de atención pediátrica de tercer nivel.

En este estudio, se identificó a un total de 66 casos con sepsis, la mayoría con sepsis temprana (66.7%). Como hallazgos relevantes en estos pacientes, la mayoría se caracterizaban por ser prematuros, sin embargo, con adecuado peso la nacer. Una alta proporción de pacientes presentaron puntajes de APGAR anormales al primer (37.9%) y

quinto minuto (9.1%). Dos tercios de los productos tuvieron nacimiento por cesárea y el síndrome de distrés respiratorio fue presente en casi la mitad (47%). Los principales agentes etiológicos fueron *Staphylococcus epidermidis* (40.9%), *Escherichia coli* (21.2%) y *Acinetobacter baumannii* (18.2%). Además, 65.2% aislamientos se realizaron por hemocultivo y 37.9% por secreción bronquial. La mediana de estancia hospitalaria fue de 34.5 (12-58) días, y la mortalidad fue del 19.7%, lo cual es una incidencia similar a lo reportado en la literatura internacional, de acuerdo con una revisión sistemática global reciente.³¹

Además se encontró que la mortalidad se asoció principalmente a productos en los que se identificó distensión abdominal durante la presentación clínica de su padecimiento, con un OR de 4.89 (IC 95% 1.20-19.92) comparado con el resto de los pacientes. Además, los productos que fallecieron tuvieron menores cuentas plaquetarias, de 103 vs. 242 K/ml.

De manera interesante, no se documentó alguna comorbilidad materna o neonatal que se relacionada con un riesgo incrementado de muerte, en pacientes con sepsis neonatal confirmada. Sin embargo, la infección por *S. epidermidis* fue menos frecuente en pacientes no sobrevivientes, mientras que la infección por *A. baumannii* fue asociada con mayor riesgo de mortalidad, con un OR de 4.10 (IC 95% 1.04-16.18).

De igual manera, se observó que los pacientes no sobrevivientes tenían un mayor antecedente de aislamiento del patógeno por secreción bronquial (OR 5.20, IC 95% 1.39-19.34), y todos ellos fueron intubados, mientras que el uso de CVC fue un factor de riesgo

(OR 4.37, IC 95% 1.18-16.17) y el uso de PICC fue protector de muerte (OR 0.13, IC 95% 0.03-0.50).

De acuerdo con un estudio de Zakariya et al, se encontró que la ruptura prematura de membranas >24 h, la puntuación de Apgar <6 a los 5 min, el peso al nacer ≤1500 g y la ventilación mecánica eran factores de riesgo independientes para la sepsis comprobada por cultivo según el análisis de regresión logística. La mortalidad en los pacientes con sepsis neonatal confirmada fue del 42%, lo cual fue ligeramente más alta que la reportada en nuestro centro, y los autores vieron, que el peso al nacer ≤1500 g, el desarrollo de choque y presentar letargia eran predictores independientes de mortalidad.³² En este estudio, no se observó que el peso del producto al nacer fuera un predictor de mortalidad, aunque la mayoría de los pacientes en general nacieron con adecuado peso al nacer.

Por su parte, Turhan et al. vieron que la edad gestacional media fue de 30.1 ± 4.1 semanas, más baja que la reportada en este estudio, mientras que el peso medio al nacer fue de 1417.4 ± 759.1 g y el tiempo medio de hospitalización fue de 43.6 días, más elevada que en los pacientes incluidos en el presente estudio. Los hemocultivos fueron positivos en 167 (47.6%) pacientes, los urocultivos fueron positivos en 6 (7.1%) pacientes y los cultivos de líquido cefalorraquídeo fueron positivos en 34 (9.6%) casos, mientras que en este estudio las proporciones fueron del 65.2%, 24.2% y 3%. Igual que lo que se encontró, la causa más común de sepsis fueron los estafilococos, se encontró estafilococo coagulasa negativo en 51% y *Staphylococcus aureus* en 39%. La mortalidad en su centro fue del 6%, mucho menor a la que se reporta en este trabajo de investigación, y ellos documentaron que las bacterias más asociadas a mortalidad fueron

E. coli, estafilococos coagulasa negativos, *S. aureus* y *Klebsiella*. Según su análisis, el bajo peso al nacer, la ventilación mecánica y la nutrición parenteral eran factores de riesgo importantes en términos de mortalidad.³³ Aunque se delimitó que la ventilación mecánica fuese un factor de riesgo de mortalidad debido a la falta de controles negativos, fue evidente que fue un factor presente (y de manera significativa también) en todos los pacientes que fallecieron.

Meshram et al. llevaron a cabo un estudio para la identificación de factores asociados con mortalidad en pacientes con sepsis neonatal, de manera prospectiva, y vieron que la tasa de mortalidad fue del 38.24%. Las presentaciones comunes de estos recién nacidos fueron dificultad respiratoria, letargo e hipotermia. En el análisis univariado, los factores de riesgo significativos de mortalidad incluyeron sexo masculino, peso al ingreso <1500 g, hipotermia, dificultad respiratoria, cianosis, convulsiones, tiempo de llenado capilar prolongado, trombocitopenia, hallazgo radiológico anormal, celularidad del líquido cefalorraquídeo y proteína C reactiva positiva, donde en común con este estudio se encuentra que la trombocitopenia fue un factor asociado con mortalidad. Los factores maternos como la hipertensión durante el embarazo y la hemorragia anteparto se asociaron con una mortalidad estadísticamente significativa, a diferencia de nuestros hallazgos. Además, documentaron como predictores independientes de mortalidad la edad gestacional, peso al ingreso, edad al ingreso, distancia recorrida con el recién nacido, duración de la estancia hospitalaria, hipotermia, convulsiones, cianosis y el tiempo de llenado capilar prolongado.³⁴

Por último, en un estudio realizado en el sureste de México por Leal et al, se documentó que la sepsis se presentó en 4.3% de los recién nacidos, 75.3% temprana y 24.7% tardía, similar a nuestras estadísticas. La tasa de mortalidad global por sepsis fue del 9.5%, menor que la de este estudio. Se encontró una marcada diferencia en la tasa de mortalidad entre la sepsis de aparición temprana y la tardía, ellos vieron que los factores asociados con la mortalidad en recién nacidos con sepsis fueron prematuridad, bajo peso al nacer, puntuación de Apgar baja, asfixia perinatal, y la exigencia de cualquier procedimiento médico o quirúrgico invasivo ³⁴, lo cual contrasta fuertemente con el comportamiento epidemiológico de nuestros pacientes.

Una limitante de nuestro estudio fue la naturaleza retrospectiva del trabajo, así como la baja cantidad de casos documentados, lo cual pudo haber limitado la identificación de diferentes variables límite que también pudieron haber intervenido como pronóstico de mortalidad, así también como el permitirnos llevar a cabo una revisión sistemática, debido a la baja cantidad de casos y la mortalidad no tan abundante para ingresar variables significativas al modelo de regresión.

CAPITULO X

CONCLUSIONES

La mortalidad neonatal por sepsis fue del 19.7%, similar a la literatura internacional.

La sepsis neonatal se asoció principalmente a productos con distensión abdominal menores cuentas plaquetarias, infección por *A. baumannii*, aislamiento en secreción bronquial intubación orotraqueal y uso de CVC.

CAPITULO XI
BIBLIOGRAFÍA

1. Wynn JL, et al. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15: 523–28.
2. Shane AL, Sanchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017;390(10104):1770-80.
3. van den Hoogen A, et al. Long-term trends in the epidemiology of neonatal sepsis and antibiotic susceptibility of causative agents. *Neonatology* 2010; 97: 22–28.
4. Stoll BJ, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics* 2011; 127: 817–26.
5. Lukacs SL y Schrag SJ. Clinical sepsis in neonates and young infants, United States, 1988 – 2006. *J Pediatr* 2012; 160: 960 – 65.
6. Rampersaud R, et al. Microbiota of the upper and lower genital tract. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012; 17: 51 – 57.
7. Read JS, et al. Prevention of mother-to-child transmission of viral infections. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2008; 38: 274 – 97.
8. Wortham JM, et al. Chorioamnionitis and culture-confirmed, early-onset neonatal infections. *Pediatrics* 2016; 137: e2015 2323.
9. Buhimschi CS, et al. Proteomics mapping of cord blood identifies haptoglobin “switch-on” pattern as biomarker of early-onset neonatal sepsis in preterm newborns. *PLoS One* 2011; 6: e26111.
10. Galinsky R, et al. The consequences of chorioamnionitis: preterm birth and effects on development. *J Pregnancy* 2013; 2013: 412831.

11. Goldenberg NM, Steinberg BE, Slutsky AS, Lee WL. Broken barriers: a new take on sepsis pathogenesis. *Sci Transl Med* 2011; 3: 88 ps25.
12. Higgins RD, Saade G, Polin RA, et al. Evaluation and management of women and newborns with a maternal diagnosis of chorioamnionitis: summary of a workshop. *Obstet Gynecol* 2016; 127: 426–36.
13. Bizzarro MJ, Jiang Y, Hussain N, Gruen JR, Bhandari V, Zhang H. The impact of environmental and genetic factors on neonatal late-onset sepsis. *J Pediatr* 2011; 158: 234–38
14. Cetinkaya M, Cekmez F, Buyukkale G, et al. Lower vitamin D levels are associated with increased risk of early-onset neonatal sepsis in term infants. *J Perinatol* 2015; 35: 39–45.
15. Stoll BJ, Shame AL. Infections of the neonatal infant. In: Kliegman R, Stanton B, St Geme J, Schor N, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 20th edn. Philadelphia: Elsevier, 2015: 909–25.
16. WHO. WHO guidelines on drawing blood: best practices in phlebotomy. 2010. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44294/1/9789241599221_eng.pdf
17. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. To tap or not to tap: high likelihood of meningitis without sepsis among very low birth weight infants. *Pediatrics* 2004; 113: 1181–86.
18. Malcolmson C, Ng K, Hughes S, et al. Impact of matrix-assisted laser desorption and ionization time-of-flight and antimicrobial stewardship intervention on treatment of bloodstream infections in hospitalized children. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2016

19. Salimnia H, Fairfax MR, Lephart PR, et al. Evaluation of the filmarray blood culture identification panel: results of a multicenter controlled trial. *J Clin Microbiol* 2016; 54: 687–98.
20. Arora HS, Asmar BI, Salimnia H, Agarwal P, Chawla S, Abdel-Haq N. Enhanced identification of group B Streptococcus and Escherichia coli in young infants with meningitis using the biofire filmarray meningitis/encephalitis panel. *Pediatr Infect Dis J* 2017; published online Jan 19. DOI:10.1097/ INF.0000000000001551.
21. Ruangkit C, Satpute A, Vogt BA, Hoyen C, Viswanathan S. Incidence and risk factors of urinary tract infection in very low birth weight infants. *J Neonatal Perinatal* 2016; 9: 83–90.
22. Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 2010; 37: 421–38.
23. WHO. Perinatal mortality. Report No.: WHO/FRH/MSM/967. Geneva: WHO, 1996.
24. Stoll BJ. The global impact of neonatal infection. *Clin Perinatol* 1997 ;24:1–21.
25. Costello A, Francis V, Byrne A, et al. The state of the world's newborns. Washington: Save the Children Fund, 2001.
26. Bang AJ, Bang RA, Baitule B, et al. Burden of morbidities and unmet need for healthcare in rural India neonates: a prospective observational study, India. *Indian Pediatr* 2001; 38: 9 52–65.
27. Rodríguez-Weber MA, López-Candiani C, Arredondo-García JL, Gutiérrez-Castrellón P, Sánchez-Arriaga F. Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal en un hospital de tercer nivel de atención. *Salud Pú b Mex.* 2003; 45 (2).

28. Schaffner J, Chochua S, Kourbatova EV. High mortality among patients with positive blood cultures at a children's hospital Georgia. *J Infect Dev Ctries.* 2009; 3: 267–72.
29. Kaistha N, Mehta M, Singla N, Garg R, Chander J. Neonatal septicemia isolates and resistance patterns in a tertiary care hospital of North India. *J Infect Dev Ctries.* 2009; 4: 55–7.
30. Kayange N, Kamugisha E, Mwizamholya DL, Jeremiah S, Mshana SE. Predictors of positive blood culture and deaths among neonates with suspected neonatal sepsis in a tertiary hospital, Mwanza-Tanzania. *BMC Pediatr.* 2010 ;10: 39.
31. Fleischmann C, Reichert F, Cassini A, et al. Global incidence and mortality of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.*
32. Zakariya BP, Bhat B V, Harish BN, Arun Babu T, Joseph NM. Risk factors and predictors of mortality in culture proven neonatal sepsis. *Indian J Pediatr.* 2012; 79 (3): 358-361.
33. Turhan EE, Gürsoy T, Ovalı F. Factors which affect mortality in neonatal sepsis. *Turk Pediatri Ars.* 2015 ; 50 (3): 170-175.
34. Meshram RM, Gajimwar VS, Bhongade SD. Predictors of mortality in outborns with neonatal sepsis: A prospective observational study. *Niger Postgrad Med J.* 2019;26(4):216-222.

