



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

SEPSIS NEONATAL

**TRABAJO DE TITULACIÓN O PROYECTO DE INTEGRACION
CURRICULAR PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
MEDICO**

AUTOR: KAREN GABRIELA LUCERO ULLOA

DIRECTOR: DR. JUAN MANUEL GONZALEZ CARDENAS

AZOGUES - ECUADOR

2020



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicios del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

SEPSIS NEONATAL

**TRABAJO DE TITULACION O PROYECTO DE INTEGRACION
CURRICULAR PREVIO A LA OBTENCION DEL TITULO DE MEDICO**

AUTOR: KAREN GABRIELA LUCERO ULLOA

DIRECTOR: DR. JUAN MANUEL GONZALEZ CARDENAS

AZOGUES – ECUADOR

2020

CONTENIDO

1. RESUMEN	1
2. ABSTRACT.....	1
3. INTRODUCCION.....	2
3. OBJETIVOS	3
3.1 OBJETIVO GENERAL.....	3
3.2 OBJETIVO ESPECIFICOS.....	3
4. MATERIALES Y METODOS.....	3
4.1 DISEÑO.....	3
4.2 ESTRATEGIA DE BUSQUEDA.....	3
4.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	3
4.3.1 CRITERIOS DE INCLUSION.....	3
4.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSION.....	3
5. DESARROLLO.....	4
5.1 CLASIFICACION.....	4
5.1.1 SEPSIS TEMPRANA.....	4
5.1.2 SEPSIS TARDIA.....	4
5.2 FACTORES DE RIESGO.....	5
5.2.1 FACTORES DE RIESGO NEONATALES.....	5
5.2.2 FACTORES DE RIESGO MATERNOS.....	5
5.3 MICROORGANISMO CAUSALES.....	7
5.4 DIAGNOSTICO CLINICO.....	7
5.5 EXAMENES COMPLEMENTARIOS.....	8
5.5.1 REACTANTES DE FASE AGUDA:.....	9
5.5.2 CITOCINAS Y QUIMIOCINAS.....	9
5.5.3 ANTIGENOS DE SUPERFICIE CELULAR.....	9
5.5.4 HEMOCULTIVO.....	9
5.6 TRATAMIENTO Y PREVENCION.....	11
5.6.1 TRATAMIENTO EMPIRICO.....	11
5.6.2 TRATAMIENTO ORIENTADO A PATOGENOS.....	12
6. CONCLUSIONES.....	13
7. REFERENCIA BIBLIOGRAFÍAS.....	14

SEPSIS NEONATAL

NEONATAL SEPSIS

1. RESUMEN.

La tasa de morbilidad y mortalidad infantil producido por la patología neonatal llamada sepsis se representa con un porcentaje alto, en Ecuador figura 7,13%, se desarrolla por colonización bacteriana, viral o fúngica en el torrente sanguíneo dentro de los 28 días de vida, esta patología puede desarrollarse durante las 72h denominándose sepsis neonatal temprana y posterior denomina tardía, diferentes estudios señalan factores de riesgo tanto maternos como neonatales se presentan con una alta frecuencia entre ellas ruptura temprana de membranas, corioamnionitis, infección de vías urinarias, y como elementos neonatales el bajo peso y prematuridad. Su diagnóstico es un reto, la combinación clínica y biomarcadores como reactantes de fase aguda son útiles dependiendo del tiempo que ocurre su expresión como CD64 o interleucinas que tiene una presentación temprana y proteína C reactiva, procalcitonina son de expresión tardía, son útiles tanto para determinar su evolución y la adecuada respuesta a la terapia antibiótica, el examen más apropiado para el diagnóstico es el cultivo en sangre y cultivo de líquido cefalorraquídeo. La terapia de antibióticos de forma empírica sin conocer el germen aislado ayuda a disminuir la mortalidad en recién nacidos, se utiliza como primera línea el esquema de ampicilina más aminoglucósido que presenta un perfil de efectividad y seguridad adecuado generalmente la sepsis neonatal suele resolverse con aplicación del esquema de primera línea. Los gérmenes que están produciendo esta patología por lo general son estreptococos del grupo B, Escherichia coli por su localización a nivel

de canal de parto, además reportan casos por Klebsiella, S. aureus y Listeria monocytogenes.

PALABRAS CLAVES: Sepsis, factor de riesgo, reactantes de fase aguda, antibioticoterapia.

2. ABSTRACT

Neonatal sepsis is a pathology that presents itself with a high rate of morbidity and infant mortality, in Ecuador, it reaches 7.13%. It is developed by bacterial, viral, or fungal colonization in the bloodstream during 28 days of life, this pathology can develop during the seventy-two hours which is called early neonatal sepsis, and after this period it is called late neonatal sepsis. Different researches show that both maternal and neonatal risk factors take place frequently, including premature rupture of membranes, chorioamnionitis, and urinary tract infection, neonatal factors like low birth weight and prematurity are indeed the manifestations. Its diagnosis is a complex process, the clinical mixture and biomarkers as acute phase reactants (APR) are utilitarian which depends on the time to occur their expressions as CD64 or interleukins that have an early occurrence and C-reactive protein, procalcitonin present late symptom. They are both useful to determine its evolution and the adequate response to antibiotic therapy, the gold standard for diagnosis is blood culture and cerebrospinal fluid culture. To reduce mortality in newborns, empirical antibiotic therapy without knowing the isolated germ contributes to achieving this purpose. The ampicillin plus an aminoglycoside scheme is used as the first-line therapy, which presents an adequate effectiveness and safety profile. Neonatal sepsis usually resolves with the application of first-line therapy. The germs that produce this pathology are

generally group B streptococci, Escherichia coli due to its location at the level of the birth canal. Besides, cases of Klebsiella, S. aureus and Listeria monocytogenes are reported as well.

KEYWORDS: sepsis, risk factor, acute phase reactants (APR), antibiotic therapy.

3. INTRODUCCION

Se origina a través de bacterias, virus, parásitos u hongos generando una infección sistémica misma que se desarrolla dentro de los 28 días de vida, los microorganismos alcanzan el torrente sanguíneo del recién nacido, la sepsis bacteriana en los neonatos se considera la segunda causa de mortalidad infantil 7.13%, para el año 2017 fue atribuida como segunda causa de morbilidad infantil.

La mayor parte de la gravedad de la enfermedad se origina por los tipos del sistema inmune propias del neonato, esto se debe al tiempo que necesita dicho sistema para adaptarse.

Para determinar la sepsis temprana se debe considerar un tiempo de 72 horas de vida esta tiene una transmisión de manera vertical; los investigadores estiman un número de casos nuevos entre 0,77-1/1.000 nacidos vivos. La sepsis tardía se presenta después de haber transcurrido las 72 horas de vida y su transmisión se produce debido al ambiente hospitalario o la comunidad y representa una mortalidad de 10-15%.

Se considera como elementos de riesgo vinculados a la sepsis neonatal, en diferentes estudios son de origen materno como la ruptura temprana de membranas superior a las 18 horas con 33% seguido por IVU durante el desarrollo del tercer trimestre con el 29% y

vaginosis con el 21%, confirmando la mayor influencia de los factores de riesgos maternos sobre los neonatales, en el Hospital los Ceibos del IESS de Guayaquil, la ruptura prematura de las membranas estuvo en 45% y un 60% es producida por la infección del tracto urinario. En el Servicio de Neonatología del Hospital Nacional, Paraguay, se menciona el elemento relacionado con la sepsis temprana a la corioamnionitis; en Cartagena, Colombia reporto como la ruptura prematura de membranas superior de 18 horas un valor de 51,6% y recién nacidos prematuros nacidos por vía vaginal 56,8%. Diferentes estudios generan el predominio de factores maternos sobre los neonatales esto se debe a la falta de atención en centro de primer nivel.

Es una entidad que se presenta con signos clínicos poco sutiles y específicos, su diagnóstico es un reto, actualmente es relacionado con la combinación de criterio clínico y normas de laboratorio siendo el estándar de oro el hemocultivo y cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR). Su retraso genera resistencia y complicaciones entre ellas la enterocolitis necrotizante. Su diagnóstico se base en el estudio de reactantes de fase aguda temprana tales como procalcitonina y proteína C reactiva y tardía los CD64.

El tratamiento empírico de las infecciones bacterianas de aparición temprana debe incluir ampicilina y aminoglucósido (generalmente gentamicina) reduce la mortalidad debida a la sepsis en la etapa neonatal, dependerá de los componentes de riesgo y su detección en las primeras manifestaciones de signos de infección en este grupo de edad sin embargo estos suelen ser inespecíficos, generalmente los recién nacidos con sepsis neonatal tienden a dar respuesta al esquema de primera línea los aminoglucósidos suelen estar asociados con efectos adversos y requieren un

control de niveles séricos, y cuando se haya identificado el patógeno se debe reorganizarse según el tipo y la sensibilidad, el uso de la gentamicina en combinación con ampicilina o penicilina es una práctica común usar una combinación de estos dos medicamentos en los primeros días de tratamiento mejorando el pronóstico del recién nacido.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

- Establecer características generales de sepsis neonatal y protocolizar métodos de diagnóstico oportunos.

3.2 OBJETIVO ESPECIFICOS

- Analizar la prevalencia de pacientes con sepsis neonatal de inicio temprano y tardío.
- Determinar los factores de riesgo maternos asociados a sepsis neonatal.
- Identificar los elementos de riesgo neonatales vinculados a sepsis neonatal.
- Establecer las pruebas diagnósticas de sepsis neonatal.
- Establecer el principal agente causa de sepsis neonatal nosocomial

4. MATERIALES Y METODOS

4.1 DISEÑO

Se realizará una revisión sistemática de documentos y artículos de sociedades científicas dedicadas al estudio sobre patologías infecciosas neonatales causales principalmente de sepsis neonatal.

4.2 ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

Desde Enero 2015 hasta Julio del 2020 se llevó una búsqueda en Google Académico de documentos y guías de práctica clínica publicados por diferentes grupos de profesionales internacionalmente, posterior a esto se realizó revisiones en la base de datos de la

biblioteca Cochrane Plus, Medline, PubMed, Scielo, Elsevier utilizando palabras claves como sepsis neonatal, biomarcadores, sepsis precoz, proteína C reactiva, los artículos y referencias bibliográficas fueron tomadas desde los últimos 5 años, también fueron incluidas las guías de práctica clínica Ecuador sobre sepsis neonatal.

4.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

4.3.1 CRITERIOS DE INCLUSION

- Edad 0-28 días.
- Sexo femenino y masculino.
- Madres con menos de 5 controles prenatales.
- Neonatos con antecedentes maternos de corioamnionitis
- Neonatos con antecedentes maternos de ruptura prematuras de membranas.
- Recién nacidos con peso menor a 3000g
- Recién nacido pretérmino.
- Recién nacidos que permanecieron hospitalizados más de 8 días por otra causa.
- Recién nacidos que utilizaron ventilación mecánica o medidas invasivas.
- Recién nacidos vivos con diagnóstico de sepsis neonatal por clínica o laboratorio.
- Gestantes que permanecieron hospitalizadas por diagnóstico de ITU.

4.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSION

- Estudios realizados en el año 2014.
- Recién nacidos post termino
- Lactantes menores.
- Gestantes con más de 5 consultas prenatales.
- Gestantes que permanecieron hospitalizadas y solicitaron alta médica.

5. DESARROLLO

Durante los primeros 28 días de nacimiento la multiplicación de microorganismo en la sangre tales como hongos, virus y bacterias desencadena la sepsis neonatal dicha mención fue señalada por parte del Ministerio de Salud Pública en el año 2015. (1)

A diferencia del Tercer Consenso Internacional definió a esta patología como la falla orgánica situando en peligro la salud del neonato ya que este se enfrenta a grandes complicaciones debido a la proliferación de dichos organismos, la sepsis bacteriana en los neonatos se considera la segunda causa de mortalidad infantil 7.13%, para el año 2017 fue atribuida como segunda causa de morbilidad infantil según el INEC. (2)

La Organización Mundial de la Salud resalta que en el lapso de 28 días ocurre el incremento de defunciones debido a varios componentes como una incorrecta atención durante la etapa prenatal, natal, postnatal y por otro lado el bajo servicio de un personal calificado. Siendo esta infección neonatal una de las principales causas afectando alrededor de 2,5 millones de niños en su primer mes de existencia durante el año 2017, para este mismo año 7000 neonatos fallecieron cada día, 1 millón durante su primer día y en los 6 días posteriores fallecen 1 millón de recién nacidos.(3)

A nivel mundial se reciben 1000 nacidos vivos de los quienes 21 perecen antes de ultimar su ciclo neonatal y su gravedad se atribuye a su sistema inmune inmaduro, siendo un mecanismo de defensa de los neonatos el sistema inmune innato, en los niños pretérmino menores a 32 semanas su sistema innato inmaduro los hace susceptibles a infecciones, la

mortalidad neonatal suma 62% de la mortalidad infantil en Colombia. (4)

5.1 CLASIFICACION

Se clasifica según su tiempo de presentación.

5.1.1 SEPSIS TEMPRANA

Se da inicio en un tiempo de 72 horas de vida esta tiene un traspaso de manera vertical es decir madre-hijo se debe a infecciones placentarias o del tracto genital materno con una mortalidad de 10-30% según la guía de práctica clínica 2015, para la sociedad Ecuatoriana de Pediatría representa una mortalidad del 30 al 60 % y con una incidencia de 0,77-1/1.000 nacidos vivos.

Los ocasionantes de la sepsis neonatal de inicio temprano son microorganismos que se transmiten de manera vertical desde la madre, estos microorganismos se alojan en el canal del parto, el cuello uterino, vagina y recto, generalmente son causantes de corioamnionitis cuando atraviesan membranas integras o rotas, antes o durante el trabajo de parto. (5)

5.1.2 SEPSIS TARDIA

Es el conjunto de signos y síntomas que se muestran iniciado las 72 horas de vida, aunque algunos autores alargan este comienzo a los 7 días de vida a esto se le suma las alteraciones de laboratorio expresadas como la existencia proteína C reactiva aumentada a su valor normal, neutrofilia o neutropenia, plaquetopenia, leucocitosis o leucopenia, relación elevada de leucocitos inmaduros/neutrófilos totales. Se la denomina nosocomial pues su transmisión es vinculada con el ambiente hospitalario o la comunidad y representa una mortalidad de 10-15%. Puede afectar

hasta al 35% de los recién nacidos de bajo peso. (3) (4) (5)

La prevalencia depende del recién nacido en el que vamos a trabajar, las técnicas que generalmente llegan a ser invasoras, el tiempo en el que el recién nacido vaya a permanecer en una casa de salud y el tipo de tratamiento antimicrobiano que por lo general alcanza un 84% de aplicación en estas casas hospitalarias. (5)

Un estudio en el que se incluyeron a 70 recién nacidos por presentar infección nosocomial, diagnosticados mediante clínica y laboratorio se demostró que la localización más frecuente fue en sangre con el 40%, 25% se encontró en el aspirado traqueal, de la misma manera se presentó en 25% en muestras de orina. Los microorganismos encontrados con frecuencia resultaron ser *Staphylococcus* de diferentes clases, seguido de *Acinetobacter baumannii* multirresistente, y los que presentaron una alteración del SNC fue de 32%, este grupo recibió terapia empírica a base de vancomicina y carbapenem. (5)

5.2 FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo que se relacionan con la sepsis tienen un origen materno y neonatal.

5.2.1 FACTORES DE RIESGO NEONATALES

El elemento de riesgo más mencionado que causa el desarrollo de sepsis en el período neonatal es la prematurez y el bajo peso que presentan al nacer. Los recién nacidos con estas dos entidades tienen un riesgo de desarrollar sepsis de tres a diez veces mayor que los recién nacidos a término con peso normal al nacer. Además, otro de los aspectos que ponen en riesgo se encuentran los niveles bajos de IgG materna transplacentaria en los prematuros, sufrimiento fetal,

baja puntuación en APGAR, reanimación neonatal y los embarazos múltiples aumentan el riesgo de sepsis de aparición temprana, mientras que los procedimientos invasivos, como la toma de muestras de sangre frecuentes, intubación, ventilación mecánica, inserción de catéter o sonda, lactancia materna insuficiente, nutrición parenteral a largo plazo, intervenciones quirúrgicas aumentan especialmente el riesgo de sepsis de aparición tardía. En los países en desarrollo uno de los problemas para que dé inicio a una sepsis temprana es la atención prenatal inadecuada, partos domiciliarios, partos insalubres como prácticas de cuidado del cordón umbilical, y reconocimiento tardío de condiciones que generan un riesgo de infección tanto en la madre o del recién nacido. (4) (6)

5.2.2 FACTORES DE RIESGO MATERNOS

Corioamnionitis, rotura temprana de membranas con una evolución mayor a 18 horas, alza térmica materna durante el parto > 38 °C, parto antes de las 37 semanas de gestación, madre con colonización y otras afecciones que aumentan el riesgo de la presencia de *Estreptococo* del grupo B en el neonato, bacteriuria positiva para *Estreptococo* del grupo B durante el embarazo, todos estos factores aportan al desarrollo de la sepsis neonatal temprana.

La ruptura temprana de las membranas y corioamnionitis presenta una incidencia de sepsis comienzo temprano de 1-3%, se habla que en el año 1960 la tasa de sepsis de aparición temprana causada por *Estreptococos* del grupo B fue de 2 de cada 1000 nacidos vivos y la mortalidad fue del 50% hoy en día la profilaxis mediante un tratamiento precoz con antibioticoterapia ayuda a disminuir la tasa de morbilidad y mortalidad. Sin embargo, cabe mencionar que la profilaxis con antibióticos durante el

parto para *Streptococo* del grupo B no eliminan, sino que reducen el impacto de la infección por *Streptococo* del grupo B. La efectividad de la profilaxis se determinó entre 86 y 89%. En un estudio en el que se evaluaron aproximadamente 400.000 recién nacidos en los Estados Unidos con una tasa de sepsis de inicio temprano que represento 0.98 por cada 1000 nacidos vivos, y las madres del 57% de los recién nacidos con signos y síntomas de una sepsis temprana contaban con profilaxis para el *Streptococo* del grupo B. Ciertos estudios evalúan la incidencia de portadores de *Streptococo* como el de Turquía en el año 2016 que evaluó a 500 mujeres presentando una incidencia del 13,6%. (6)

En el hospital Vicente Corral Moscoso desde el 2015 al año 2018 se presentó un estudio donde valoraron las bacterias que ayudan a la contribución de la sepsis neonatal y su susceptibilidad, concluyendo que el sexo más afectado resulto en un 54,5% para el género femenino, recién nacidos menores a 37 semanas con 66,7%, los microorganismos que se encontraron resulto ser *Staphylococcus coagulasa* negativa en el mismo año en la ciudad de Guayaquil se realizó un estudio en la unidad de cuidados intensivos en un hospital de segundo nivel se incluyeron a 400 neonatos, concluyendo que el sexo masculino fue más afectado con un 54%, la prevalencia de sepsis correspondió al periodo tardío con 53,8% y el factor de riesgo materno fue representado por la infección de vías urinarias y como neonatal un peso menor a 3000 gr seguido de prematuridad. (7)

En Tena su hospital José María Velasco Ibarra se realizó investigaciones sobre los principales factores de sepsis neonatal durante Noviembre 2015- Marzo 2016, generando una tasa incidencia de 88 casos por 1000 recién nacidos en este estudio los contribuyentes

maternos resultaron ser la ruptura prematura de membranas de más de 18 horas de evolución con 33% seguido por infección de vías urinarias durante el desarrollo del tercer trimestre con 29% y vaginosis con el 21%, confirmando la mayor influencia de los factores de riesgos maternos sobre los neonatales. (8)

Por su parte en el hospital los Ceibos del IESS de Guayaquil en el departamento de cuidados intensivos neonatales entre Mayo de 2017 a Agosto de 2018, fueron 7240 recién nacidos de los quienes 160 fueron ingresados a este departamento con diagnóstico de sepsis neonatal de estos neonatos 80% representaron al sexo masculino, 73,1% con peso al nacer >2500 gramos y como factor de riesgo materno, la mayoría de nacimientos fueron a las 37 o más semanas de gestación con 86,9%, el 60% se produjo mediante cesárea, la infección del tracto urinario con 60% y la ruptura prematura de membranas con 45%, los microorganismos aislados en hemocultivos fueron con más frecuencia el *Streptococo* del grupo B con 65,2% mientras que *Staphylococcus aureus* se presentó con 15,9%. (9)

En los recién nacidos ingresados en el área de Neonatología en el Hospital Nacional de Paraguay durante Enero del 2013 hasta Junio del 2016 destacan como factor de riesgo de la sepsis temprana la corioamnionitis que la definen como una condición caracterizada por la inflamación de las membranas y corion de la placenta, en este estudio se incluyeron recién nacidos superiores a las 37 semanas hijos de madres que presentaron corioamnionitis clínica, de estos el 56,3% fue del sexo femenino, el 31% correspondió a mediana de peso de 3150g y 15,4 % desarrollaron sepsis, de los cuales 3 fueron confirmadas en 2 de los casos se aisló *Staphylococcus*

epidermidis y en uno *E. coli*, ninguno de ellos desarrolló meningitis. (10) (11)

En el Hospital Nacional Docente Madre Niño, 2017 los factores de riesgo que ponen en peligro y favorecen la aparición de sepsis neonatal temprana es el bajo peso al nacer debido a al fallo inmune y ausencia de anticuerpos IgG maternos obtenidos de forma transplacentaria. (12)

En Cartagena Colombia la suma de factores tanto obstétricos como neonatales se relaciona con casos de sepsis neonatal temprana, en este caso los componentes maternos son los principales estos fueron la ruptura prematura de membranas mayor de 18h con 51,6% y recién nacidos prematuros obtenidos por vía vaginal 56,8%.(13)

En el Hospital Público del Occidente de México, en el periodo de estudio se registró 14207 recién nacidos, 51,4% del género masculino y 48,6% femenino, la edad gestacional < 37 semanas, con un peso de \leq 2.500g, la ruptura de membranas > 18 h y la presencia de alza térmica materna durante el parto fueron los factores que se asociaron a sepsis neonatal tardía. (14)

5.3 MICROORGANISMO CAUSALES.

Los microorganismos causantes de la sepsis dependerán del sitio geográfico o país siendo más frecuente la sepsis de inicio temprano producido por *Streptococo* del grupo B y *Escherichia coli*. Por su parte el *estafilococo* coagulasa negativa, su crecimiento se considera como contaminación de la muestra, pero los pacientes con crecimiento de *estafilococo* en dos hemocultivos consecutivos tomados dentro de los dos días, o con crecimiento en hemocultivo único y elevación de proteína C reactiva (PCR) dentro de los dos días posteriores a los

hemocultivos se define como una infección definitiva. Y los pacientes con crecimiento de *estafilococo* en el hemocultivo y que hayan recibido vancomicina o un agente antiestafilocócico semisintético con un mínimo de cinco días se considera sospecha de infección; los casos con hemocultivo positivo sin incremento de la PCR o antibioticoterapia se define como contaminación.

En países como Reino Unido el *estreptococo* del grupo B se presentó en el 58% de los casos de sepsis temprana y *E. coli* en el 18% pero para Estados Unidos 43% represento el *Estreptococo* del grupo B y el 29% para *E. coli*. *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*), *estreptococos* de los grupos A, C y *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Streptococcus viridans* (*S. viridans*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Klebsiella* no son muy frecuentes y generalmente causan sepsis de presentación temprana.

A diferencia de los países emergentes, las bacterias gramnegativas como *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *E. coli* ocupan el primer lugar. En el caso de *Ureaplasma parvum* y *Ureaplasma urealyticum* son los gérmenes más encontrados de la placenta y el líquido amniótico en pacientes con corioamnionitis detectada mediante histología. En nuestro país los agentes más comunes se encuentran como *K. pneumoniae*, *S. aureus* y *Estafilococo* coagulasa negativa. (15)

5.4 DIAGNOSTICO CLINICO

La sepsis es una de las principales entidades en el área de neonatología que se presenta con signos clínicos poco sutiles y específicos, su diagnóstico es un reto, actualmente combinan la clínica y los resultados de

laboratorio siendo el estándar de oro el hemocultivo y cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) esto conlleva a un retraso en la terapia antimicrobiana aplicando terapias más amplias que favorecerán a la resistencia, alteran la flora normal del recién nacido, aumenta el riesgo de complicaciones como la enterocolitis necrotizantes e incluso la muerte, es una entidad que representa una alta morbilidad y mortalidad, especialmente en los países en vías de desarrollo. (14) (15)

Las manifestaciones clínicas van desde una subclínica hasta manifestaciones graves de enfermedad de forma focal o sistémica.

Sepsis de inicio temprano.

Clínica inicial:

- Mala evolución
- Alza térmica
- Dificultad para alimentarse o intolerancia
- No responde a los estímulos
- Taquicardia que no se explique su origen

Signos de gravedad: a los anteriores se añade:

- Alteraciones digestivas: vómitos, distensión abdominal, hepatomegalia, ictericia.
- Alteraciones respiratorias: quejido, apneas, aleteo nasal, retracciones intercostales, respiración irregular, taquipnea, cianosis,
- Alteraciones neurológicas: fontanela tensa, hipoactividad, convulsiones, irritabilidad, hipotonía, temblores.

Etapas tardías: a los anteriores, se añade:

- Alteraciones cardiocirculatorias: palidez o cianosis, pulso débil e irregular, llenado capilar lento e hipotensión.
- Alteraciones sanguíneas: ictericia, hiperbilirrubinemia, hepatoesplenomegalia. (15)

Sepsis de inicio tardío

Tiene una presentación clínica más oculta por lo que dificulta identificar su presencia ya que se acompaña de otras enfermedades graves y por lo general este tipo de neonatos ya recibieron un tratamiento antibiótico.

- Requieren mayor necesidad de oxígeno.
- Intolerancia alimentaria.
- Hipoactividad.
- Fiebre
- Frecuencia respiratoria mayor a 60 rpm
- Retracciones intercostales
- Presencia de convulsiones e historia personal. (15)

5.5 EXAMENES COMPLEMENTARIOS

Los exámenes ayudan a identificar a la sepsis neonatal tempranamente con precisión la enfermedad y la respuesta a los antibióticos, los biomarcadores se van presentando de manera ordenada es decir en la etapa temprana se elevan los CD64 y las interleucinas 6,8,10 y posterior a estas se presentan la procalcitonina y proteína C reactiva otras de las divisiones que también son mencionadas están los reactantes de fase aguda, citocinas-quimiocinas y antígenos de superficie. (16) (17) (18)

5.5.1 REACTANTES DE FASE AGUDA:

Proteína C reactiva: El PCR tiene una vida media entre 24 a 48 horas, logrando alcanzar su elevación hasta 10-12 horas siendo un criterio anticipado de inflamación. Es un método factible para aceptar o rechazar la presencia de infección al transcurrir las 24 horas de haber sospechado dicha infección. Su valor establecido es de 10 mg/L aunque otros autores manifiestan un punto de corte desde >6 mg/L como el valor más aceptado y tienen una sensibilidad 74-98% y especificidad 71-94%. (16) (18)

La sepsis tardía es una de las complicaciones presentes en el neonato que tienen un vínculo con el área hospitalaria, otro punto en contra es el diagnóstico mediante cultivo de sangre ya que tarda entre las 24 a 48 horas, por lo que este marcador es útil para medir de manera rápida y plantear un tratamiento en los neonatos con sospecha de esta patología. (16) (19)

Procalcitonina: Este se encuentra en la tiroides y está producida por las células C, permanece suspendida y se activa en presencia del gen CALC-1 presente en el cromosoma 11, su vida media se ubica entre las 24 a 30 horas secretándose de manera rápida por lo que alcanza su valor máximo entre 3 y 4 horas aparecida la infección y volviendo a su punto de origen en el caso que no se presente una infección entre las 40 y 42 horas. (16) (19) (20)

Se utiliza con frecuencia los niveles de proteína C reactiva durante la evaluación de la sepsis neonatal, actualmente se investiga la procalcitonina como un marcador de diagnóstico útil para la sepsis neonatal. (20)

5.5.2 CITOCINAS Y QUIMIOCINAS

Su mecanismo de acción actúa al nivel de la respuesta inmune, las citocinas y quimiocinas son diminutas moléculas que tienen como promedio una vida media mínima. Las que mayores resultados aceptables han tenido son las interleucinas 6,8,10 y TNF- α . (16)

5.5.3 ANTIGENOS DE SUPERFICIE CELULAR

Su anuncio se debe a la expresión de antígenos leucocitarios, los mismos que pueden ser obtenidos por citometría de flujo de esta manera anticipa los resultados en menos de 1h pues para su elaboración se necesita 50 μ L como volumen de sangre. Las moléculas que se presentan en la superficie de la membrana celular son útiles como un biomarcador entre ellas el receptor de la fracción C3 del complemento, CD14 subtipo soluble, CD16, CD32, CD62, L-selectina, CD64, CD69, CD163 soluble, el receptor del activador del plasminógeno tipo uroquinasa soluble, el receptor de activación expresado en células mielomonocíticas soluble, algunas moléculas de adhesión intercelular-1 y por último las moléculas de adhesión de células vasculares-1. (16) (19)

5.5.4 HEMOCULTIVO

Los hemocultivos aún se consideran el «estándar de oro» para detectar microorganismos patógenos como el *Estafilococo coagulasa negativa* más frecuentemente aislado en sepsis neonatal tardía, con una incidencia de 29 y 50%, esta técnica permite la identificación y por lo general el examen tarda de 48 a 72h en arrojar su resultado por ejemplo en el sitio de Cuidados Intensivos Neonatales, McMaster Children's, Hamilton, Canadá se obtuvo como

resultados principales de 7480 hemocultivos realizados en 9254 neonatos, 885 muestras desarrollaron microorganismos. Se analizaron 845 informes de cultivo de 627 neonatos. Los patógenos estrictos u oportunistas causaron 815 es decir 96% de infecciones de las cuales 54 resultaron sepsis de inicio precoz y 791 sepsis de inicio retardado y el resto fueron contaminantes. Los organismos gramnegativos crecieron más rápido que los grampositivos. Se observó un crecimiento más rápido en los neonatos con sepsis precoz y en los cultivos positivos para gérmenes gramnegativos, detectándose el 67% en las primeras 24 horas y el 93% en las primeras 48 horas. Cuando se observó crecimiento después de las 48 horas, este fue generalmente por un grampositivo. El diagnóstico depende mucho del cultivo sanguíneo, pero resulta ser un método demasiado lento y es limitado por resultados falsos negativos motivo por el cual se indica antibióticos empíricos los cuales serán suspendidos si el hemocultivo resulta negativo a las 72 horas en los recién nacidos con clínica y laboratorio normales. Son generadores de sobremedicación, efectos secundarios a los antibióticos, incremento de otras enfermedades, prolongación de la estancia hospitalaria y resistencia bacteriana. (21) (22)

Llega a ser un gran esfuerzo debido a que se debe diferenciar entre sepsis y contaminación de la muestra esto se debe a las muestras tomadas de vasos umbilicales que llevan más de 24h canalizadas o sangre arterial tomada de un catéter invasivo darán lugar a falsos positivos de hasta 17%, otro punto a tener en cuenta es el volumen insuficiente de sangre extraída, presencia de microorganismos inoportunos o anaerobios y sobre todo la obtención de la muestra en el RN con posterioridad a la administración de antimicrobiano en la gestante. Generalmente se

recomienda tomar dos hemocultivos de diferentes sitios con un volumen mínimo de 1ml. (21) (26)

Los procedimientos para detectar sepsis neonatal toman como valor entre 1 a 4 UFC/mL, pero la acumulación de microorganismo en la sepsis alcanza un valor superior de 100 UFC/mL. En referencia a esto su sensibilidad disminuye cuando la concentración de las bacterias en el torrente sanguíneo es inferior a 1 UFC/mL. (23)

En Colombia en el Hospital San José de Buga se practicaron cultivos en sangre de niños con sospecha o riesgo de sepsis mediante clínica y laboratorio, tenía como objetivo detectar el tiempo de curva de crecimiento bacteriano y luego comparar el tiempo con el tipo de microorganismo, la presentación de sepsis neonatal y comprobar las bacterias más repetitivas entre recién nacidos menores de 37 semanas y superiores a estas es decir a recién nacidos a término pues de 1932 hemocultivos tomados a 1838 neonatos 114 (5,9%) presentaron crecimiento de bacterias de los que respecta a bacterias patógenas hubo 51 (44,7%) gramnegativos, 24 (21,1%) grampositivos patógenas y de estos 39 (34,2%) se consideraron contaminantes por la presencia de *Estafilococo coagulasa* negativa. Según el microorganismo para sepsis precoz fue el *Streptococcus agalactiae* 39,4% y *Escherichia coli* 24,2%, a diferencia de la sepsis retardada es *Escherichia coli* 41,7% y *Streptococcus agalactiae* 25%, y las asociadas a casas de salud fueron la *Escherichia coli* 31,3% y *Klebsiella pneumoniae* 28,1%. En la sepsis precoz de los prematuros el germen más frecuente fue *Escherichia coli* con 35,3%, seguido por *Streptococcus agalactiae* con 29,4% y 11,8% para *Listeria monocytogenes* pero en los recién nacido a término el microorganismo repetitivo es 50%

Streptococcus agalactiae, seguido por *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* y *Serratia marcescens* 12,5% individualmente para estas. La detección de bacterias en sangre dio positivo para *Escherichia coli* con una evolución de 5h y con un tiempo de prolongación hasta las 48h mientras que para *Staphylococcus coagulasa negativa* su tiempo fue de 62h. (24)

5.6 TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El tratamiento antimicrobiano se divide en el tratamiento de patógenos sospechosos (empíricos) o conocidos (definitivos). El tratamiento se basa en los síntomas de inicio temprano o tardío, y las primeras manifestaciones de infección nosocomial o adquirida en la comunidad. Los antibióticos deben administrarse durante la primera hora del ingreso de esta manera se logra el control del proceso infeccioso. (25)

5.6.1 TRATAMIENTO EMPIRICO

Se ha demostrado que el tratamiento empírico de las infecciones bacterianas de aparición temprana debe incluir ampicilina y un aminoglucósido como la gentamicina ayudando a reducir la mortalidad sobretodo en el periodo neonatal. En la unidad de cuidados intensivos eligen antibioticoterapia que cubra tanto gramnegativos como grampositivos por lo que juntan gentamicina y un betalactámico como la penicilina siendo esta la elección para la sepsis neonatal precoz ya que el uso de los aminoglucósidos requiere control de la función renal evaluándose al comienzo del tratamiento tras la administración de gentamicina y debe controlarse el nivel sérico en los lactantes que completen el esquema. Si las pruebas de función renal son normales en los recién nacidos cuyo tratamiento se completa después de 48 horas, no es necesario un examen de valoración de niveles de gentamicina, la desventaja más grande es la alteración

de la microbiota intestinal, el aumento de la resistencia para antibióticos y el desarrollo de enterocolitis necrotizante. (6) (26) (27)

En sepsis neonatal temprana se recomienda la mezcla de ampicilina y amikacina llegando a ser eficaz para los patógenos más frecuentes, también se recomienda el uso de ampicilina más gentamicina como primera línea, generalmente estos resuelven el proceso infeccioso. (25) (28)

Para reducir el riesgo de aparición temprana se realiza prevención materna con antimicrobianos intravenosos durante el parto para prevención de *Estreptococo* grupo B esta profilaxis se realiza con penicilina, ampicilina, o cefazolina. (25)

El uso de cefalosporinas de tercera y cuarta generación solo debe agregarse al tratamiento en caso de sospecha de meningitis gramnegativa. El uso de cefalosporinas de tercera generación y vancomicina se ha asociado con un aumento de enterococos resistentes a la vancomicina y de bacterias gramnegativas productoras de β -lactamasa de espectro extendido por lo que no se recomienda el uso temprano de cefalosporinas de tercera generación, ya que aumenta el riesgo de candidiasis invasiva en la administración a largo plazo, así como el desarrollo de resistencias. El uso de Ampicilina acompañada de gentamicina es sinérgico en el tratamiento de infecciones que surgen por *Estreptococo* del grupo B y *L. monocytogenes*, pero las cefalosporinas no son efectivas contra *L. monocytogenes*. (6)

El tratamiento empírico de la sepsis neonatal de aparición tardía suele incluir vancomicina y un aminoglucósido siendo efectivos contra estafilococos coagulasa negativos, *S. aureus* y gramnegativos, si se sospecha meningitis por gramnegativos, se debe considerar la adición de cefalosporinas de tercera generación. (6)

Los carbapenémicos puede ser una opción considerando los niveles de resistencia local o el uso previo un antibiótico como una cefalosporina de tercera generación. Se ha hecho manifiesto el uso de piperacilina + tazobactam y ampicilina + sulbactam durante la hospitalización, sin embargo, la penetración de tazobactam no alcanza con frecuencia el sistema nervioso central por lo que su uso al tratar la meningitis no es recomendado por otro lado se sabe que el sulbactam, inhibidor de la β -lactamasa, alcanza concentraciones muy altas en LCR cuando se combina con ampicilina. Ahora cuando el recién nacido presente infección fúngica, como candidiasis o aspergilosis el uso de desoxicolato de anfotericina B se puede considerar como tratamiento empírico. (6)

El tratamiento debe sostenerse durante 7 a 10 días con diagnóstico de sepsis clínica. Se controla el estado clínico, los exámenes de laboratorio y la respuesta al tratamiento. La mejora de los hallazgos clínicos en las primeras 24-48h desde el inicio del tratamiento, la normalización del nivel de PCR, el recuento de glóbulos blancos en 48-72h indica que se recibe una respuesta adecuada. La práctica estándar en los recién nacidos que están bien y no tienen evidencia clínica o hematológica de infección es detener la antibioterapia si no hay crecimiento del cultivo después de 48h. (6)

5.6.2 TRATAMIENTO ORIENTADO A PATOGENOS.

Cuando se identifique a los patógenos, el tratamiento debe reorganizarse según el tipo y la sensibilidad, es decir cuando la bacteriemia y sepsis se generen del estreptococo del grupo B se aplica la gentamicina combinada con ampicilina o penicilina pero es una práctica común usar la combinación de estos dos medicamentos en los primeros días de tratamiento y luego continuar el tratamiento solo con ampicilina o penicilina, aunque la ampicilina sola es suficiente en

el tratamiento de *L. monocytogenes*, los aminoglucósidos muestran efectos sinérgicos. La resistencia a la ampicilina por parte de los enterococos puede tratarse con vancomicina sin agregar aminoglucósidos. En infecciones por *S. aureus* la vancomicina se usa para el tratamiento hasta que se concluya el perfil de susceptibilidad. En los *Estafilococo coagulasa negativo* las infecciones requieren tratamiento con vancomicina. La ampicilina o un aminoglucósido es suficiente para el tratamiento de infecciones bacterianas entéricas gramnegativas. Sin embargo, si se sospecha meningitis, se deben utilizar cefalosporinas de tercera o cuarta generación, por ejemplo, cefotaxima, ceftazidima o cefepima si las *Pseudomonas* es el agente causal o carbapenem. El carbapenem es la mejor opción en el tratamiento de cepas de Enterobacterias que producen betalactamasa de espectro extendido (BLEE), mientras que la cefepima también puede considerarse. (6)

Es apropiado utilizar clindamicina, ampicilina + sulbactam o metronidazol en el tratamiento de infecciones anaerobias; si hay afectación del SNC, se prefiere el metronidazol. Cuando se evalúan las infecciones por hongos, el desoxicolato de anfotericina B es la primera opción para el tratamiento de la candidiasis invasiva. El fluconazol se puede utilizar como una terapia alternativa en el tratamiento de pacientes con infecciones fúngicas sensibles y pacientes sin profilaxis. (6)

La duración del tratamiento está determinada por el sitio de la infección y la respuesta clínica del paciente. La bacteriemia sin foco de infección generalmente se trata durante 7 a 10 días y en prematuros con muy bajo peso al nacer, la duración de la antibioterapia se puede extender hasta los días 10-14 en recién nacidos inferiores de 32 semanas de gestación. El tratamiento de bacteriemia por gramnegativos también se extiende

hasta 10-14 días. En la meningitis bacteriana gramnegativa, el tratamiento se continúa durante 21 días o durante otras dos semanas después del primer cultivo de LCR negativo. (6)

Un artículo publicado por Cochrane menciona que la prevención con la lactancia materna ayuda a disminuir el riesgo de sepsis y su complicación como la enterocolitis necrotizante esto se debe a que en su composición se encuentra la lactoferrina esta se puede administrar con probióticos acortando la infección de la sangre sin formar alteraciones. Se debe de tener en cuenta que no se encuentra especificada su dosis, así como su tiempo de tomas. En las gestantes con factores de riesgo como ITU, corioamnionitis, fiebre sin foco entre otras recibieron tratamiento antibiótico prenatal, entre los más prescritos fueron la cefalotina con 70,4%, ampicilina 20,3% y clindamicina 4%. El microorganismo más frecuentemente aislado fue *Klebsiella pneumoniae*. (27)

En Lima Perú para el año 2011-2012 el hospital Arzobispo Loayza confirmo que los patógenos en su mayoría fueron grampositivos como el estafilococo coagulasa negativa y estafilococo aureus, mencionando a estos como los productores de la sepsis temprana y sepsis tardía, todos los recién nacidos afectados recibieron antibióticos con un tiempo de hasta 14,5 días. En este estudio se mezclaron 3 esquemas de combinación, la primera combinación se basó ampicilina/amikacina o ampicilina/cefotaxima con una administración de 7,5 días de estos se rotó de antibiótico ya que algunos presentaron mala evolución clínica, el segundo esquema fue vancomicina sola o vancomicina/ceftazidima se aplicó en un periodo de 14 días y el ultimo esquema fue el meropenem o ciprofloxacino usados alrededor de 9 días. (29)

Se estudió el uso de la gentamicina donde compararon la administración de la dosis de manera completa o dividida en pequeñas porciones administradas durante el día donde demostró que el potencial más alto se da en "una dosis al día". No demostró producir alteraciones a nivel del sistema renal o en la audición de los neonatos. (30)

6. CONCLUSIONES

La sepsis neonatal es una entidad muy frecuente siendo la segunda causa de mortalidad infantil con un 7.13%, para el año 2017 en el Ecuador esta es la segunda causa de morbilidad infantil, su presentación es de inicio temprano dentro de las 72h posterior a esta se denomina tardía causada por el ambiente hospitalario, diferentes estudios concuerdan que la sepsis neonatal temprana es producida por factores de riesgo tanto maternos como neonatales, entre ellos la corioamnionitis, infección de vías urinarias, ruptura prematura de membranas más de 18h de evolución, prematuridad, y el bajo peso al nacer. El diagnóstico se basa en el hemocultivo, pero la espera de resultados retrasa el tratamiento por lo que el empleo de antibioticoterapia es de manera empírica utilizando generalmente el esquema de primera línea que genera buenos resultados en los recién nacidos y resuelve la entidad, la evolución de la enfermedad dependerá del germen que están produciendo esta patología por lo general son los estreptococos del grupo B, *Escherichia coli* por su localización a nivel de canal de parto y estafilococo coagulasa negativa como agente nosocomial.

7. Bibliografía

1. Ministerio de Salud Pública. Sepsis Neonatal. Guía de Práctica Clínica. ISBN ed. Médicas Ddc, editor. Quito.: Departamento de ciencias médicas; 2015.
2. INEC.. Registro estadístico de camas y egresos hospitalarios 2017. Informe de los principales resultados. ISSN ed. Quito INdEyC, editor. Quito: Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Quito; 2017.
3. Organización Mundial de Salud. Reducir la mortalidad de los recién nacidos. Internet. 2019 Junio.
4. Cortes Jose S FCLXBZENCFFBC. Sepsis Neonatal: aspectos fisiológicos y biomarcadores. Scielo. 2019 Diciembre; 32(3).
5. Samudio Gloria Celeste MROLMGGM. Sepsis neonatal tardía nosocomial en una unidad de terapia intensiva: agentes etiológicos y localización más frecuente. Scielo. 2018 Septiembre ; 35(5)(547-552).
6. Odabasi IO. Sepsis Neonatal. Hospital de Formación e Investigación ETF de Sariyer Hamidiye, Estambul, Turquía.. 2020; 54(2) (142-158).
7. Lopez K ZE. Prevalencia de Sepsis Neonatal en el servicio de la unidad de cuidados intensivos neonatales en un Hospital de Segundo nivel de la ciudad de Guayaquil. 1st ed. Guayaquil UCdSd, editor. Guayaquil: Universidad Católica de Santiago de Guayaquil; 2018.
8. Magaly TTK. Principales factores de riesgo de sepsis neonatal en pacientes del Hospital Jose Mari Velasco Ibarra de Tena en el periodo Noviembre 2015-Marzo 2016. 1st ed. Andes URAdl, editor. Ambato: Universidad Regional Autónoma de los Andes; 2016.
9. Neira J, Diaz C, Cerda E, y col. Sepsis Neonatal en pacientes del Hospital General del Norte de Guayaquil IESS Los Ceibos. Archivos Venezolanaos de Farmacología y Terapéutica. 2019; 38(6).

10. Arias S, Caceres F y col. Risk factors associated with late-onset neonatal sepsis. PubMed. 2019 Julio; 57(4).
11. Godoy M, Rienzi R, Leon L y col.. Sepsis neonatal en embarazos a termino con corioamnionitis clinica, utilidad de la escala de sepsis.. Scielo. 2020 Junio; 12(1).
12. Burga G, Luna C, Correa L y col.. Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana en prematuros de un Hospital Nacional Docente Madre Niño, 2017. Scielo. 2019 Julio; 19(3).
13. Lorduy J, Carrillo S.. Asociacion de factores obstetricos y neonatales con casos de sepsis neonatal temprana. Cartagena, Colombia.. Revista Habanera de Ciencias Medicas. 2018 Septiembre- Octubre; 17(5).
14. Perez R, Lona J, Quiles M y col. Sepsis neonatal temprana, incidencia y factores de riesgo asociados en un hospital publico del occidente de Mexico.. Scielo.. 2015 Agosto; 32(4).
15. Shane A, Sanchez P, Stoll B.. Naonatal sepsis. The Lancet Regional Health. 2017 Octubre; 390.
16. Escobar Imbaquingo I.. Estudio epidemiologico, descriptivo, multicentrico, transversal, comparativo entre dos cohortes de recién nacidos a termino y recién nacidos pretermino, usando BH, PCR, procalcitonina y hemocultivo para la identificacion de biomarcadores de sepsis neonatal. Revista Ecuatoriana de Pediatria. 2019; 20(1).
17. Tziialla C., Manzoni P, Achille C, y col. New Diagnostic Possibilities for Neonatal Sepsis. American Journal of Perinatology. 2018 Abril; 35(06).
18. Freischmann C, Goldfarb D, Schlattmann P y col.. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. The Lancet Respiratory Medicine. 2018 Marzo; 6(3).
19. Mititimila E, Cooke R.. Antibiotic regimens for suspected early neonatal sepsis.. Cochrane. 2019;(4).

20. Alvarado G, Alcala K, Abarca Diego, Castro V. Características Microbiológicas y terapéuticas de la sepsis neonatal confirmada en un Hospital de Lima, Peru. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2016 Marzo; 33(1).
21. Reyes A.. Hemocultivos negativos en sepsis neonatal en UCIN. *Scielo*. 2018 Abril; 35(2).
22. Sanchez A, Montañes C. En la sepsis neonatal, el tiempo de crecimiento del hemocultivo puede ser definitivo.. *Evidencias en Pediatría*.. 2020 Marzo; 16(1).
23. Izquierdo G, Garcia P, Aravena M y col.. Hemocultivos en recién nacidos: optimizando la toma de muestra y su rendimiento. *Scielo. Revista Chilena de Infectología*. 2018; 35(2).
24. Marks L, Waal K, Ferguson John. Time to positive blood culture in early onset neonatal sepsis: A retrospective clinical study and review of the literature. *PubMed*. 2020 Septiembre; 56(9).
25. Lona J, Perez R, Benitez E y col. Asociación de antibióticos prenatales y etiología de la sepsis neonatal temprana en una unidad de cuidados neonatales. *Elsevier*. 2018 Agosto-Septiembre; 36(7).
26. Elli J, Meader N, Cleminson J, McGuire W.. C-reactive protein for diagnosing late-onset infection in newborn infants. *PubMed*. 2019 Junio; 14(1).
27. Pammi M, Suresh G.. Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants.. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020 Mayo;(3).
28. Rao S, Srinivasjois R, Moon K. One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates. *PubMed*. 2016 Diciembre; 12(12).
29. Fajardo German, Flores R, Carcamo G.. Caracterización general de sepsis neonatal temprana. *Rev. Fac. Ciencias Medicas*. 2017 Diciembre.

30. Alvarado G, Alcalá K, Abarca D.. Características microbiológicas y terapéuticas de la sepsis neonatal confirmada en un hospital de Lima Perú. Rev. Peru. Med Exp Salu Publica. 2016; 33(1).