



## *Sepsis neonatal temprana diagnóstico clínico y de laboratorio*

### *Early neonatal sepsis clinical and laboratory diagnosis*

#### *Diagnóstico clínico e laboratorial de sepse neonatal precoce*

Culki López Carlos Andrés <sup>I</sup>

[carlosculki@gmail.com](mailto:carlosculki@gmail.com)

<https://orcid.org/0009-0006-7854-7980>

Andrade Pabón Ana Cristina <sup>II</sup>

[acandrade16@hotmail.com](mailto:acandrade16@hotmail.com)

<https://orcid.org/0009-0005-7129-512X>

Pilataxi Valencia Tatiana Joselyn <sup>III</sup>

[josela18\\_pv@hotmail.com](mailto:josela18_pv@hotmail.com)

<https://orcid.org/0009-0004-2952-2504>

Quimbiulco Herrera Zaira Geovanna <sup>IV</sup>

[zaygeovanna09@gmail.com](mailto:zaygeovanna09@gmail.com)

<https://orcid.org/0009-0008-6535-3495>

**Correspondencia:** [carlosculki@gmail.com](mailto:carlosculki@gmail.com)

Ciencias de la Salud  
Artículo de Investigación

\* **Recibido:** 23 de octubre de 2023 \* **Aceptado:** 18 de noviembre de 2023 \* **Publicado:** 20 de diciembre de 2024

- I. Médico, Investigador Independiente, Ecuador.
- II. Médico, Investigador Independiente, Ecuador.
- III. Médico, Investigador Independiente, Ecuador.
- IV. Médico, Investigador Independiente, Ecuador.

## Resumen

La Sepsis Neonatal Temprana, es un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica debido a infección probada o sospechada, durante los primeros 3 días de vida. Los signos más frecuentes en las primeras horas de vida son la dificultad respiratoria, la distermia, el llenado capilar mayor a 3 segundos y la letargia. El diagnóstico oportuno es difícil debido a lo inespecífico de los signos y escasos métodos diagnósticos de detección precoz para iniciar el manejo, incrementando la morbimortalidad. El presente artículo se busca estudiar la sepsis neonatal temprana su diagnóstico clínico y de laboratorio donde los factores de riesgo desencadenantes son las infecciones del tracto urinario y genitales maternos, la ruptura prematura de membrana y la presencia de líquido amniótico meconial entre otros.

**Palabras Clave:** Sepsis Neonatal; distermia; letargia; morbimortalidad; líquido amniótico meconial.

## Abstract

Early Neonatal Sepsis is a Systemic Inflammatory Response Syndrome due to proven or suspected infection during the first 3 days of life. The most frequent signs in the first hours of life are respiratory difficulty, dysthermia, capillary refill greater than 3 seconds, and lethargy. Timely diagnosis is difficult due to the non-specific nature of the signs and few diagnostic methods for early detection to initiate management, increasing morbidity and mortality. This article seeks to study early neonatal sepsis, its clinical and laboratory diagnosis where the triggering risk factors are infections of the urinary tract and maternal genitalia, premature rupture of the membrane and the presence of meconium amniotic fluid, among others.

**Keywords:** Neonatal sepsis; dysthermia; lethargy; morbidity and mortality; meconium amniotic fluid.

## Resumo

A Sepse Neonatal Precoce é uma Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica decorrente de infecção comprovada ou suspeita durante os primeiros 3 dias de vida. Os sinais mais frequentes nas primeiras horas de vida são dificuldade respiratória, distermia, enchimento capilar superior a 3 segundos e letargia. O diagnóstico oportuno é difícil devido à natureza inespecífica dos sinais e poucos métodos diagnósticos para detecção precoce para iniciar o tratamento, aumentando a

morbimortalidad. Este artículo busca estudiar a sepsis neonatal precoz, su diagnóstico clínico e laboratorio donde los factores de riesgo desencadenantes son infecciones del tracto urinario y genitales maternos, ruptura prematura de la membrana y presencia de líquido amniótico meconial, entre otros.

**Palabras-clave:** Sepsis neonatal; distermia; letargia; Morbilidad e mortalidad; líquido amniótico meconial.

## Introducción

La Sepsis Neonatal Temprana (SNT), es un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) ocasionado por una infección probada o sospechada, que ocurre durante los 3 primeros días de vida. Las causas se asocian a factores de riesgo dependientes de la madre como ruptura prematura de membranas (RPM) igual o mayor a 18 horas, fiebre materna, corioamnionitis, colonización de microorganismos del tracto genital femenino, infección genitourinaria durante el parto, líquido amniótico teñido o fétido y factores relacionados con el neonato como prematuridad, bajo peso, sexo masculino y APGAR igual o menor de 6. El diagnóstico temprano y oportuno de sepsis neonatal no es fácil porque las manifestaciones clínicas son inespecíficas.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) identificó los siguientes signos de alarma en la SNT: convulsiones, rechazo al alimento, dificultad respiratoria, hipoactividad, Otros signos son: distermias, ictericia, distensión abdominal, hepatoesplenomegalia, palidez, oliguria, cianosis, piel marmórea, irritabilidad, vómito, diarrea, hipotensión, coagulopatías y acidosis. Ante un cuadro sugestivo de SNT se deben realizar hemocultivos, urocultivo, cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR), y toma de biometría hemática completa (BHC). No existe un biomarcador de sepsis ideal, pero existen múltiples estudios que mencionan a la procalcitonina (PCT) y a la proteína C reactiva (PCR) útiles para el diagnóstico. Otros biomarcadores de sepsis son la reacción en cadena de polimerasa (RCP), pero es muy cara en el medio y la detección de presepsin, que es la forma soluble del CD14.

La sepsis es una de las causas más importantes de morbimortalidad neonatal y la incidencia oscila de 1 – 5/1000 nacidos vivos. En las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) esta cifra aumenta de 15 a 35%, con una letalidad de 20 a 60% de acuerdo a datos publicados por el Ministerio de Salud Pública (MSP) del Ecuador en su Guía de Práctica Clínica (GPC) de Sepsis Neonatal del año 2015. El Instituto Nacional de Estadísticas y Censo (INEC) en el 2014, reporta a la sepsis neonatal como la cuarta causa de mortalidad infantil y segunda causa muerte neonatal en

el Ecuador. La morbimortalidad de la SNT aumenta a causa del diagnóstico tardío debido a los signos inespecíficos que ésta presenta, y porque no se cuenta con métodos de diagnóstico precoz, por lo que el tratamiento empírico se inicia generalmente en base a los factores de riesgo relacionados, para evitar que el cuadro evolucione a una franca sepsis clínica, con sus diferentes manifestaciones, respiratorias, neurológicas, digestivas, cardiovasculares y las complicaciones, que de ellas se derivan, con alteraciones de laboratorio en la BHC, biomarcadores o cultivos positivos. En el artículo en estudio se investiga cómo contribuir al diagnóstico oportuno de la SNT identificando los signos clínicos y de laboratorio descritos en la literatura para reducir la morbimortalidad neonatal. Mediante la elaboración de un diagnóstico fundamentado en las manifestaciones clínicas y de laboratorio de la SNT para la detección y manejo oportuno se contribuirá a la reducción de la morbimortalidad neonatal y a su vez el gasto hospitalario que generan las terapias intensivas.

## **DESARROLLO**

### **SEPSIS NEONATAL TEMPRANA**

La sepsis consiste en un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) con alteraciones de laboratorio y aislamiento en el hemocultivo del microorganismo causante, si el cultivo es negativo se diagnostica como sepsis clínica, mientras que la ausencia de síntomas o signos de infección con BHC y biomarcadores dentro de parámetros normales, pero con hemocultivo positivo se considera bacteriemia. La sepsis neonatal es una infección aguda que presenta manifestaciones clínicas tóxicas a nivel sistémico, ocasionadas por la invasión y proliferación de bacterias, virus u hongos dentro del torrente circulatorio y en diferentes órganos que ocurre dentro de los primeros 28 días de vida y que es confirmada por un hemocultivo positivo. Puede afectar diferentes órganos como en la neumonía que afecta los pulmones o en la meningitis donde se afectan las meninges. La sepsis en recién nacidos puede ser de aparición temprana si se presenta dentro de los primeros tres días de vida o puede ser de aparición tardía si aparece después del tercer día de vida. Dentro de la Clasificación Internacional de Enfermedades en su décima revisión modificada (CIE-10), (Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e igualdad).

### **Sepsis Neonatal Temprana (SNT)**

a la sepsis en recién nacidos que se produce dentro de los 3 primeros días de vida y que se la adquiere por inoculación de microorganismos presentes en la madre, de forma transplacentaria o ascendente desde el cérvix, y microorganismos que colonizan el tracto genitourinario y canal del

parto, lo que se conoce como transmisión vertical. Los microorganismos asociados son gramnegativos: Estreptococo grupo B (GBS), Escherichia coli, Coagulase-negative Staphylococcus (CoNS), Haemophilus influenzae, Listeria monocytogenes y hongos, y la presentación más frecuente es la neumonía con una mortalidad de 10 al 30%.

Recientemente, se llevó a cabo un nuevo consenso por la Sociedad Europea de Medicina Crítica y la Sociedad de Medicina Crítica en donde se modifica el concepto de sepsis considerándola como “una disfunción orgánica que amenaza la vida, debido a una desregulación de la respuesta del huésped ante una infección”, se pone énfasis de que es “una respuesta no homeostática del huésped frente a una infección, potencialmente mortal siendo necesario una identificación temprana”. Además, elimina los conceptos de SIRS, síndrome séptico, septicemia, sepsis severa, se mantiene el concepto de shock séptico como un componente de sepsis.

La presencia de una infección es fundamental en este concepto, pero la confirmación de microorganismos causantes de infecciones aún sigue siendo difícil. La SNT se asocia a factores de riesgo maternos como ruptura prematura de membranas (de 18 horas o más), corioamnionitis, colonización del tracto genitourinario con GBS, líquido amniótico teñido o fétido, uso de esteroides durante la gestación y bacteriuria y factores dependientes del recién nacido como prematuridad, retardo del crecimiento intrauterino, sexo masculino, lo que está en relación con genes inmunorreguladores ligados al cromosoma X, asfixia, errores innatos del metabolismo e inmunodeficiencias.

Las principales causas de mortalidad neonatal son la prematuridad, las complicaciones que se presentan durante el parto y las infecciones, ocasionando el 71% de las todas las muertes en neonatos y 28.7% de las ocurridas en niños menores de 5 años. Las infecciones son causantes del 8% y 80% de todas las de muertes en recién nacidos en países en vías de desarrollo y ocasionan el 42% de las muertes que ocurren en la primera semana de vida.

En países en vías de desarrollo la incidencia de sepsis en recién nacido oscila entre 49–170/ 1000 nacidos vivos y en países latinos, las muertes en el periodo neonatal constituyen aproximadamente la mitad de todas las muertes en menores de 5 años. En Ecuador, según registros del INEC la sepsis en recién nacidos es la cuarta causa de muerte en niños y la segunda causa de muerte neonatal (5,64 %), siendo la primera causa la dificultad respiratoria del recién nacido, 14,68% (INEC, 2014). De ahí la necesidad de establecer protocolos de diagnóstico, manejo y tratamientos oportunos, con el fin de disminuir la morbimortalidad de SNT.

## **Fisiopatología de la sepsis neonatal**

### **Sepsis neonatal de inicio precoz**

Ciertos factores maternos obstétricos y perinatales aumentan el riesgo, en particular de sepsis neonatal de inicio temprano; por ejemplo, los siguientes:

- La rotura prematura de membranas (RPM) que ocurre  $\geq 18$  h antes del nacimiento
- Corioamnionitis materna (más comúnmente se manifiesta como fiebre materna poco antes o durante el parto con leucocitosis materna, taquicardia, dolor uterino o líquido amniótico maloliente)
- Colonización por estreptococos del grupo B

### **Parto pretérmino**

La transmisión de ciertos patógenos virales (p. ej., rubéola, citomegalovirus), protozoos (p. ej., *Toxoplasma gondii*) y treponemas (p. ej., *Treponema pallidum*) puede producirse por diseminación hemática y transplacentaria de la infección materna. Unos pocos patógenos bacterianos (p. ej., *L. monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*) pueden llegar al feto por vía transplacentaria, pero la mayoría se contagian en el útero por vía ascendente o cuando el feto atraviesa el canal de parto colonizado.

Si bien la intensidad de la colonización materna se relaciona directamente con el riesgo de enfermedad invasiva del recién nacido, los hijos de muchas madres con colonización de baja densidad presentan colonización de alta densidad, con el consiguiente riesgo. El líquido amniótico contaminado con meconio o unto sebáceo promueve el crecimiento de estreptococo grupo B y *E. coli*. Por lo tanto, los escasos microorganismos de la cúpula vaginal pueden proliferar rápidamente tras la RPM, lo que puede contribuir con esta paradoja. Por lo general, los microorganismos llegan al torrente sanguíneo por aspiración o deglución fetal de líquido amniótico contaminado, y causan bacteriemia.

La vía ascendente de infección ayuda a explicar fenómenos como la alta incidencia de RPM en infecciones neonatales, la importancia de la inflamación de los anexos (la amnionitis se asocia más a menudo con sepsis neonatal que la placentitis central), el mayor riesgo de infección en el gemelo más cercano al canal de parto y las características bacteriológicas de la sepsis neonatal de inicio temprano, que reflejan la flora de la cúpula vaginal de la madre.

### **Sepsis neonatal de aparición tardía**

El factor de riesgo más importante de la sepsis de inicio tardío es

Parto pretérmino

### Otros factores de riesgo incluyen

- Uso prolongado de catéteres intravasculares
- Enfermedades asociadas (que, sin embargo, pueden ser sólo un marcador del uso de procedimientos invasivos)
- Exposición a antibióticos (que seleccionan cepas bacterianas resistentes)
- Hospitalización prolongada
- Contaminación de equipo o soluciones IV o enterales

Los microorganismos grampositivos (p. ej., estafilococos coagulasa-negativos y *Staphylococcus aureus*) pueden provenir del ambiente o de la piel del paciente. Las bacterias entéricas gramnegativas suelen derivar de la flora endógena del paciente, que puede haber sido alterada por antibioticoterapia previa o poblada por microorganismos resistentes transferidos por las manos del personal (el principal medio de propagación) o equipo contaminado. Por lo tanto, las situaciones que aumentan la exposición a estas bacterias (p. ej., hacinamiento, cuidado inadecuado, lavado de manos inconstante por parte del personal sanitario) determinan tasas más altas de infección hospitalaria.

Los factores de riesgo de sepsis por especies de *Candida* pp son uso prolongado (> 10 días) de catéteres IV centrales, hiperalimentación, administración previa de antibióticos (sobre todo cefalosporinas de tercera generación) y patología abdominal.

Los focos iniciales de infección pueden ser las vías urinarias, los senos paranasales, el oído medio, los pulmones o el aparato digestivo, desde donde más tarde pueden diseminarse a las meninges, los riñones, los huesos, las articulaciones, el peritoneo y la piel.

### Síntomas y signos de sepsis neonatal

Los primeros signos de la sepsis neonatal suelen ser inespecíficos y sutiles, y no permiten diferenciar entre los microorganismos (incluidos virus). Los signos tempranos particularmente frecuentes son:

- Disminución de la actividad espontánea
- Succión menos enérgica
- Anorexia
- Apnea

- Bradicardia
- Inestabilidad térmica (hipotermia o hipertermia)

Se observa fiebre sólo en el 10-15% de los recién nacidos, pero, cuando es sostenida (p. ej., > 1 h), suele indicar infección. Otros signos y síntomas son dificultad respiratoria, hallazgos neurológicos (p. ej., convulsiones, inquietud), ictericia (en especial, dentro de las primeras 24 h de vida sin incompatibilidad de grupo sanguíneo ABO o Rh y con una concentración más alta que la esperada de bilirrubina directa), vómitos, diarrea y distensión abdominal.

Los signos específicos de un órgano infectado pueden señalar la localización primaria o una localización metastásica.

La mayoría de los recién nacidos con infección por estreptococo grupo B (y muchos con *L. monocytogenes*) de inicio temprano debutan con dificultad respiratoria que es difícil de distinguir del síndrome de dificultad respiratoria.

El eritema periumbilical, el exudado o la hemorragia del ombligo sin una diátesis hemorrágica sugieren onfalitis (la infección impide la obliteración de los vasos umbilicales).

El coma, las convulsiones, el opistótonos o la protrusión de la fontanela sugieren meningitis, encefalitis o absceso cerebral.

La disminución del movimiento espontáneo de un miembro, y la tumefacción, el calor, el eritema o el dolor a la palpación sobre una articulación indican osteomielitis o artritis piógena.

La distensión abdominal sin causa reconocida puede indicar peritonitis o enterocolitis necrosante (en particular, cuando se acompaña de diarrea sanguinolenta y leucocitos en materia fecal).

Las vesículas cutáneas, las úlceras bucales y la hepatoesplenomegalia (en particular, con coagulación intravascular diseminada [CID]) permiten indicar infección por herpes simple.

La infección por estreptococos grupo B de inicio temprano puede manifestarse como una neumonía fulminante. A menudo, hay antecedentes de complicaciones obstétricas (en particular, prematurez, RPM o corioamnionitis). En > 50% de los recién nacidos, la infección por estreptococo grupo B se manifiesta dentro de las 6 h del nacimiento; el 45% tiene una puntuación de Apgar < 5. También puede haber meningitis, pero no es frecuente. En la infección por estreptococos del grupo B de inicio tardío (entre > 3 días y 12 semanas), suele haber meningitis. Por lo general, la infección por EGB de inicio tardío no se asocia con factores de riesgo perinatales o colonización cervical materna demostrable y puede contagiarse después del parto.



## Causas

El inicio de la sepsis neonatal puede ser

Temprano ( $\leq 3$  días desde el nacimiento)

Tardía (después de 3 días)

### Sepsis neonatal de inicio precoz

Por lo general, la sepsis neonatal de inicio temprano se debe a microorganismos adquiridos intraparto. La mayoría de los recién nacidos presentan síntomas dentro de las 6 h del parto.

La mayoría de los casos se debe a estreptococo grupo B y a microorganismos entéricos gramnegativos (sobre todo, *Escherichia coli*). Los cultivos vaginales o rectales de las mujeres de término pueden revelar tasas de colonización por estreptococos del grupo B de hasta el 35%. Por lo menos el 35% de sus hijos también serán colonizados. La densidad de colonización del recién nacido determina el riesgo de enfermedad invasiva de inicio temprano, que es 40 veces más alto en caso de colonización intensa. Aunque solo 1/100 de los recién nacidos colonizados presentan enfermedad invasiva por estreptococo grupo estreptococos del grupo B, > 50% de ellos presentan manifestaciones dentro de las primeras 6 h de vida. También se ha identificado cada vez más sepsis por *Haemophilus influenzae* no tipificable en recién nacidos, en especial, en prematuros.

Los casos restantes tienden a ser causados por bacilos entéricos gramnegativos (p. ej., especies de *Klebsiella*) y microorganismos grampositivos (*Listeria monocytogenes*, enterococos [p. ej., *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*], estreptococos grupo D [p. ej., *Streptococcus bovis*], estreptococos alfa-hemolíticos y estafilococos). También, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* tipo b y, con menor frecuencia, *Neisseria meningitidis* se han aislado. A veces hay una gonorrea asintomática durante el embarazo, de manera que la *N. gonorrea* pocas veces puede ser un patógeno.

### Sepsis neonatal de aparición tardía

Por lo general, la sepsis de inicio tardío se contagia del ambiente (ver Infección neonatal hospitalaria). Los estafilococos son responsables de alrededor del 30 al 60% de los casos de inicio tardío, que se deben la mayoría de las veces a dispositivos intravasculares (en particular, catéteres vasculares centrales). *E. coli* se está volviendo cada vez más una causa importante de sepsis de inicio tardío, sobre todo en recién nacidos de peso extremadamente bajo. El aislamiento de *Enterobacter cloacae* o *Cronobacter sakazakii* (antes denominado *Enterobacter sakazakii*) en sangre o líquido cefalorraquídeo puede deberse a alimentos contaminados. Cuando aparecen brotes

de neumonía o sepsis hospitalaria por *Pseudomonas aeruginosa* debe sospecharse una contaminación de los equipos respiratorios.

Si bien la detección sistemática universal y la profilaxis antibiótica intraparto contra estreptococo grupo B han reducido significativamente la tasa de enfermedad de inicio temprano por este microorganismo, la tasa de sepsis de inicio tardío por estreptococo grupo B no se ha modificado, lo que es compatible con la hipótesis de que la enfermedad de inicio tardío suele contagiarse del ambiente.

No se ha esclarecido la participación de los anaerobios (en particular, *Bacteroides fragilis*) en la sepsis de inicio tardío, aunque se han atribuido muertes a bacteriemia por *Bacteroides*.

Las especies de *Candida* son causas cada vez más importantes de sepsis de inicio tardío, que afecta al 12-18% de los recién nacidos con peso al nacer extremadamente bajo.

### **Sepsis neonatal de inicio temprano y tardío**

Ciertas infecciones virales (p. ej., herpes simple diseminado, enterovirus, adenovirus, virus sincitial respiratorio) pueden manifestarse con una sepsis de inicio temprano o tardío.

### **Diagnóstico clínico y de laboratorio de SNT**

El diagnóstico temprano de la sepsis neonatal es importante y exige conocer los factores de riesgo (en particular, en recién nacidos de bajo peso) y estar muy atento a la posibilidad de enfermedad cuando cualquier recién nacido se desvía de la norma en las primeras semanas de vida.

En los recién nacidos con signos clínicos de sepsis se debe obtener un hemograma completo, diferencial con frotis, hemocultivo, urocultivo (no es necesario para la evaluación de la sepsis de aparición temprana), y una punción lumbar (PL), si es clínicamente viable, lo más pronto posible. Los recién nacidos con síntomas respiratorios requieren radiografía de tórax. El diagnóstico se confirma por aislamiento de un patógeno en el cultivo. Otras pruebas pueden dar resultados anormales, pero no son necesariamente diagnósticos. Los lactantes deben recibir terapia antimicrobiana empírica de amplio espectro.

Los recién nacidos que impresionan sanos se tratan en función de varios factores como se analizará más adelante en la sección Prevención.

### **Hemograma completo, fórmula leucocítica y frotis**

El recuento de leucocitos totales y el recuento de bandas absoluto en los recién nacidos son pobres predictores de sepsis de aparición temprana. Sin embargo, una relación elevada de leucocitos polimorfonucleares inmaduros:totales de  $> 0,16$  es sensible, y los valores por debajo de este límite

tiene un alto valor predictivo negativo. Sin embargo, la especificidad es pobre; hasta un 50% de los recién nacidos a término tiene una relación elevada. Los valores obtenidos después de 6 h de vida son más propensos a ser anormales y clínicamente útiles que los obtenidos inmediatamente después del nacimiento.

El recuento de plaquetas puede descender de horas a días antes del comienzo de la sepsis clínica, pero es más frecuente que permanezca elevado hasta más o menos un día después de que el recién nacido manifiesta la enfermedad. En ocasiones, este descenso se acompaña de otros hallazgos de coagulación intravascular diseminada (p. ej., aumento de los productos de degradación de la fibrina, reducción del fibrinógeno, prolongación del IIN [índice internacional normalizado]). Teniendo en cuenta el tiempo de estos cambios, el recuento de plaquetas no es típicamente útil en la evaluación de un recién nacido para la sepsis.

Dado el gran número de bacterias circulantes, a veces es posible observar microorganismos en los leucocitos polimorfonucleares o asociados con ellos mediante la tinción de Gram, azul de metileno o naranja de acridina de la capa leucocítica.

Independientemente de los resultados del hemograma completo o la punción lumbar, todos los recién nacidos con presunta sepsis (p. ej., los que impresionan enfermos o están afebriles o hipotérmicos) deben recibir antibióticos inmediatamente después de obtener las muestras para los cultivos (p. ej., de sangre y líquido cefalorraquídeo).

### **Punción lumbar**

La punción lumbar en recién nacidos ya hipoxémicos implica un riesgo de aumentar la hipoxia. Sin embargo, debe realizarse una punción lumbar en recién nacidos con diagnóstico presuntivo de sepsis en cuanto puedan tolerar el procedimiento (véase también Diagnóstico en Meningitis bacteriana neonatal). Se administra oxígeno suplementario antes de la punción lumbar y durante ésta para prevenir la hipoxia. Como la neumonía por estreptococos del grupo B que se manifiesta en el primer día de vida puede confundirse con el síndrome de dificultad respiratoria, suele realizarse punción lumbar de manera sistemática en recién nacidos en quienes se sospechan estas enfermedades.

### **Hemocultivos**

Con frecuencia, los vasos umbilicales están contaminados con microorganismos del muñón umbilical, en especial después de varias horas, de manera que los hemocultivos de vías venosas umbilicales pueden no ser fiables. Por consiguiente, la sangre para cultivo debe obtenerse por

punción venosa, preferiblemente en 2 sitios periféricos. Aunque la preparación óptima de la piel para llevar a cabo antes de la obtención de hemocultivos en los recién nacidos no está definida, los médicos pueden aplicar un líquido que contiene yodo y dejar que el sitio se seque. Alternativamente, la sangre obtenida pronto después de la colocación de un catéter arterial umbilical también puede ser usada para el cultivo si es necesario.

Deben realizarse hemocultivos para microorganismos tanto aerobios como anaerobios. Sin embargo, la cantidad mínima de sangre por frasco de hemocultivo es 1,0 mL; si se obtiene < 2 mL, todo debe ser colocado en un solo frasco de hemocultivo para aerobios. Si se sospecha sepsis asociada con el catéter, es necesario obtener una muestra para cultivo a través de éste, así como una muestra periférica. En > 90% de los hemocultivos bacterianos positivos, el crecimiento tiene lugar dentro de las 48 h de incubación. No hay datos suficientes sobre hemocultivos capilares para recomendarlos.

Las especies de *Candida* crecen en hemocultivos y placas de agar sangre, pero si se sospechan otros hongos, debe usarse un medio específico para cultivo fúngico. En especies distintas de *Candida*, los hemocultivos de hongos pueden requerir de 4 a 5 días de incubación antes de positivizarse y pueden ser negativos aun en la enfermedad diseminada evidente. La prueba de colonización (en boca o materia fecal o en piel) puede ser útil antes de conocer los resultados del cultivo. Los neonatos con candidemia deben ser sometidos a PL para identificar la meningitis por *Candida*. Se practica oftalmoscopia indirecta con dilatación de las pupilas para identificar lesiones candidiásicas retinianas. La ecografía de riñón permite detectar un micetoma renal.

### **Análisis de orina y urocultivo**

Se necesita prueba de orina sólo para la evaluación de la sepsis de aparición tardía. Debe obtenerse orina por cateterismo o punción suprapúbica, no mediante colectores de orina. Si bien sólo el cultivo es diagnóstico, un hallazgo de  $\geq 5$  leucocitos/campo de alta resolución en orina centrifugada o cualquier microorganismo en una muestra de orina fresca no centrifugada es evidencia presuntiva de infección urinaria. La ausencia de piuria no descarta infección urinaria.

### **Otras pruebas para detectar infección e inflamación**

A menudo, numerosas pruebas son anormales en la sepsis, y se las ha evaluado como posibles marcadores tempranos. Sin embargo, las sensibilidades tienden a ser bajas hasta etapas más tardías de la enfermedad, y las especificidades son subóptimas. Los biomarcadores no se consideran útiles para determinar el momento en que se deben iniciar los antibióticos para la sepsis neonatal debido

a su escaso valor predictivo positivo, pero pueden tener un papel adyuvante para determinar cuándo puede ser aceptable la suspensión de los antibióticos si caso de sospecha de sepsis de inicio temprano.

Los reactantes de fase aguda son proteínas producidas por el hígado bajo la influencia de IL-1 cuando hay inflamación. La más estudiada es la proteína C reactiva cuantitativa. Una concentración de  $\geq 1$  mg/dL (9,52 nmol/L) (medida por nefelometría) es generalmente considerado anormal. Los niveles elevados se producen dentro de 6 a 8 h de desarrollar sepsis y alcanzan un pico en 1 día. La sensibilidad de las mediciones de proteína C reactiva es mayor si se mide después de las 6 a 8 h de la vida. Dos valores normales obtenidos entre 8 h y 24 h después del nacimiento y después de 24 h más tarde tienen un valor predictivo negativo del 99,7%.

La procalcitonina está siendo investigada como un marcador reactante de fase aguda de la sepsis neonatal. Aunque la procalcitonina aparece más sensible que la proteína C reactiva, es menos específica. Una combinación de biomarcadores que incluye procalcitonina y proteína C reactiva puede ser más útil para determinar la duración del tratamiento antibiótico.

La identificación de las manifestaciones clínicas de la SNT es difícil debido a los signos inespecíficos y similitud a otras enfermedades. Dentro del cuadro inicial vamos a observar una mala evolución del recién nacido, inestabilidad térmica, intolerancia a la alimentación, hipoactividad y taquicardia. Posteriormente suelen presentarse signos de agravamiento agregados a los signos anteriores entre los que tenemos problemas digestivos como vómitos, distensión abdominal, hepatomegalia, ictericia; problemas respiratorios como taquipnea, quejido, aleteo, retracción costal o xifoidea, cianosis, apneas; problemas neurológicos que incluyen irritabilidad, hipotonía, convulsiones, temblores, fontanela tensa. En una tercera fase tardía, a los signos anteriores, se agregan problemas cardiocirculatorios como palidez, piel marmórea, hipotermia, pulso débil, respiración irregular, llenado capilar lento, hipotensión y signos hematológicos como ictericia, esplenomegalia, hemorragias Al detectarse 3 o más signos clínicos, el diagnóstico de SNT es sugestivo y es recomendable tomar el hemocultivo e iniciar terapia con antibióticos en forma empírica, debido a que esta patología es potencialmente severa y mortal. Entre los exámenes complementarios a solicitar está la biometría hemática completa la cual se recomienda tomarla después de las 4 primeras horas de vida y nos permite conocer el conteo de leucocitos y su diferencial, aunque este resultado es considerado de poco valor diagnóstico y pobre valor predictivo positivo a diferencia de los subcomponentes de leucocitos que se consideran útiles en el

diagnóstico de sepsis, estos son el índice de neutrófilos inmaduros, conteo de neutrófilos absolutos, conteo de células en banda. El empleo de la punción lumbar es controversial, se recomienda para descartar meningitis en recién nacidos, con manifestaciones clínicas o hemocultivos positivos, no es recomendable en recién nacidos con sospecha de infección de inicio temprano y que lucen bien. El hemocultivo es considerado como el standard de oro de sepsis y se recomienda sea tomado del cordón umbilical ya que si es periférico se corre el riesgo de contaminación. El urocultivo es poco recomendado en SNT. Tampoco se recomienda el estudio de aspirado gástrico, debido a que las células gástricas encontradas generalmente son producto de la respuesta inflamatoria de la madre y no se correlaciona con la SNT. Otros cultivos de las superficies corporales, son caros y poco útil para el diagnóstico de sepsis. El cultivo y tinción de gram del aspirado traqueal, es válido si se toma inmediatamente después de la intubación. El conteo de plaquetas, es una prueba inespecífica, no sensitiva e indicador tardío de sepsis, no es útil en el seguimiento de la respuesta a los antibióticos, ya que estas pueden permanecer bajas incluso semanas después del cuadro de sepsis. En cuanto a los reactantes de fase aguda, la PCR, tiene una sensibilidad baja al nacimiento debido a que requiere de una respuesta inflamatoria a través de la IL para incrementar sus niveles séricos, mejora la sensibilidad si se realiza la primera toma de muestra de 6 a 12 horas después del nacimiento y tiene mayor utilidad para apoyar la decisión de la duración del antibiótico, no se recomienda el uso de esta prueba para diagnóstico. La PCT es otro reactante de fase aguda que se incrementa en forma fisiológica durante las primeras 24 horas de vida, aún en ausencia de infección, pero ante un proceso infeccioso aumenta sus niveles séricos dentro de 2 horas llegando a su máximo pico a las 12 horas y se normaliza 2 a 3 días después de la mejoría del cuadro séptico. La PCT tiene mejor sensibilidad que la PCR, pero es menos específica. Se denomina screening de sepsis al conjunto de alteraciones hematológicas como conteo de leucocitos, diferencial y conteo de plaquetas, y se recomienda como ayuda diagnóstica de sepsis. No se evidencia problemas al combinar los test, el valor predictivo positivo del score es menos pobre si este valor es muy alto. Debido a las contradicciones en cuanto a la especificidad y sensibilidad de la RCP y a su elevado costo no es muy usada en el diagnóstico de sepsis. Las pruebas diagnósticas y reglas de predicción para sepsis son limitadas, lo que lleva en muchos casos a sobre diagnosticar y realizar tratamientos innecesarios. Se recomienda micrométodos para exámenes de sangre en recién nacidos para evitar la extracción excesiva. Otros biomarcadores para el diagnóstico de sepsis son el STREAM 1 que es el receptor desencadenante de la expresión en células mieloides, DCR3 que es un receptor

atrayerente perteneciente al factor de necrosis tumoral (FNT), el SUPAR que es receptor activador de plasminógeno soluble tipo uroquinasa y el ProADM o adrenomedullin, pero no hay estudios de su empleo en neonatos. Un nuevo método de diagnóstico es la evaluación de la expresión genética en pacientes con SIRS con o sin sepsis. Otras pruebas son la determinación de proteínas ligadas a polisacáridos (LBP), factor activador de plaquetas (PAF) y la forma soluble del CD14(Cluster de diferenciación 14) subtipo presepsin. La OMS ha declarado que ante la presencia de alguno de los 7 signos clínicos específicos de sepsis que comprenden la dificultad en la alimentación, convulsiones, frecuencia respiratoria mayor de 60 por minuto, temperatura axilar mayor a 37,5 grados, hipoactividad, temblores al estímulo y disociación torácica, se deberá referir de inmediato al neonato a un hospital.

Diversas escalas se han propuesto desafortunadamente ninguna ha sido adoptada. Una de las escalas más empleadas para el diagnóstico de sepsis neonatal es la de criterios modificados con signos clínicos como distermia, taquicardia o bradicardia, taquipnea, letargia, trastornos de glucosa, problemas en alimentación; alteraciones hemodinámicas como hipotensión, presión diastólica menor a 50mmHg, presión sistólica menor a 65mmHg; llenado capilar mayor a 3 segundos y lactato en plasma mayor a 3mmol/l; variables inflamatorias como conteo de leucocitos mayor a 34.000 o leucopenia menor a 5.000 x10<sup>9</sup>/L, neutrófilos inmaduros mayor a 10%, relación neutrófilos/neutrófilos inmaduros mayor a 0,2; trombocitopenia menor a 100.000, PCR mayor a 10 o 2 DS arriba de lo normal, PCT mayor a 8,1 o 2 DS por arriba de lo normal, IL-6 o IL-8 mayor a 70pg o RCP positiva. En esta escala se interpreta como diagnóstico confirmado de sepsis, la obtención de un hemocultivo positivo o RCP positiva ante la presencia de manifestaciones clínicas de infección. Si en el hemocultivo se aísla *Estafilococo coagulasa negativo* (CoNS) se deberá considerar otro hemocultivo positivo o tener una PCR positiva para dicho diagnóstico. Se diagnostica sepsis probable, cuando se presentan manifestaciones clínicas de infección y al menos 2 alteraciones de laboratorio aún con hemocultivo negativo y como sepsis posible al presentarse los signos y síntomas clínicos de sepsis y una PCR o IL positivas siendo el hemocultivo negativo. Se descartará el diagnóstico de sepsis cuando no se cumpla los criterios descritos. El tratamiento de la SNT consiste en monitorizar al neonato, iniciar apoyo ventilatorio con oxigenoterapia, monitorizar pH y gases arteriales, evitar la hipotensión y shock con control de la presión arterial, sondaje de cámara gástrica para su descompresión, reposición de volumen con solución salina, albúmina, o hemoderivados, control estricto del ingreso y salida de líquidos y control de uresis,

controlar las hipoglucemias o hiperglicemias, corregir la acidosis metabólica con bicarbonato y reposición de líquidos, uso de inmunoglobulina humana, usar inotrópicos como dopamina y dobutamina, evitar la coagulación intravascular diseminada mediante la monitorización de la trombocitopenia, y tiempos de coagulación prolongados como tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina tisular (TPT), uso de corticoides de ser necesario, controlar las convulsiones con fenobarbital, monitorizar el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

### **Tratamiento de la sepsis neonatal**

#### **Antibioticoterapia**

#### **Tratamiento sintomático**

Como la sepsis puede manifestarse por signos clínicos inespecíficos y sus efectos pueden ser devastadores, se recomienda antibioticoterapia empírica rápida; más tarde, se ajustan los fármacos de acuerdo con el antibiograma y la localización de la infección. En general, si no se identifica clínicamente una fuente de infección, el lactante parece estar sano, y los cultivos son negativos, los antibióticos pueden suspenderse después de 48 h (hasta las 72 h en recién nacidos pretérmino pequeños).

Se combinan medidas generales sintomáticas, como apoyo respiratorio y hemodinámico, con el tratamiento antibiótico.

#### **Antimicrobianos**

ver Dosificaciones recomendadas de algunos antibióticos parenterales para recién nacidos.

En la sepsis de inicio temprano, el tratamiento inicial debe consistir en ampicilina más un aminoglucósido (véase tabla Dosis recomendadas de aminoglucósidos para los recién nacidos). Si se sospecha meningitis causada por un microorganismo gramnegativo, puede agregarse cefotaxima al aminoglucósido o reemplazarlo por ella. Es posible modificar los antibióticos en cuanto se identifica el microorganismo.

Los recién nacidos en buen estado general previo que ingresan de la comunidad con una probable sepsis de inicio tardío también deben recibir tratamiento con ampicilina más gentamicina o ampicilina más cefotaxima. Si se presume una meningitis por gramnegativos, puede usarse ampicilina, cefotaxima y un aminoglucósido. En la sepsis hospitalaria de inicio tardío, el tratamiento inicial debe incluir vancomicina (activa contra *S. aureus* resistente a la meticilina, véase tabla Dosis de vancomicina para neonatos) más un aminoglucósido. Si en la sala de recién nacidos



hay prevalencia de *P. aeruginosa*, puede usarse ceftazidima, cefepima o piperacilina/tazobactam agregado a un aminoglucósido, o en su lugar, dependiendo de las susceptibilidades locales.

En recién nacidos tratados antes con un curso completo de 7 a 14 días de un aminoglucósido que deben recibir un nuevo tratamiento, se debe considerar un aminoglucósido diferente o una cefalosporina de tercera generación.

Si se sospecha una infección por estafilococos coagulasa-negativos (p. ej., un catéter permanente colocado durante > 72 h) o se aíslan estos microorganismos en sangre u otro líquido normalmente estéril y se consideran patógenos, el tratamiento inicial de la sepsis de inicio tardío debe incluir vancomicina. Sin embargo, si el microorganismo es sensible a nafcilina, debe reemplazarse la vancomicina por este fármaco o cefazolina. Puede ser necesario retirar la presunta fuente del microorganismo (en general, un catéter intravascular permanente) para curar la infección, porque los estafilococos coagulasa-negativos pueden estar protegidos por una biopelícula (una cubierta que favorece la adherencia de los microorganismos al catéter).

Como el crecimiento de *Candida* en el hemocultivo puede demandar de 2 a 3 días, iniciar el tratamiento empírico con anfotericina B desoxicolato y retirar el catéter infectado antes de que los cultivos confirmen la infección por levadura pueden salvar la vida.

### **Otros tratamientos**

Se han usado exanguinotransfusiones en recién nacidos con cuadros graves (en particular, con hipotensión y acidosis metabólica). Su presunta utilidad es aumentar las concentraciones de inmunoglobulinas circulantes, reducir las endotoxinas circulantes, aumentar las concentraciones de hemoglobina (con concentraciones más altas de ácido 2,3-difosfoglicérico) y mejorar la perfusión. Sin embargo, no se ha llevado a cabo ningún estudio prospectivo controlado sobre su uso.

El plasma fresco congelado puede ayudar a revertir las deficiencias de opsoninas termoestables y termolábiles que presentan los recién nacidos de bajo peso, pero no hay estudios controlados sobre su uso, y deben considerarse los riesgos asociados con la transfusión.

Se ha recurrido a transfusiones de granulocitos en recién nacidos sépticos y granulocitopénicos, pero no han mejorado de manera convincente el pronóstico.

Los factores estimulantes de colonias (factor estimulante de la colonia de granulocitos [G-CSF] y factor estimulante de la colonia de granulocitos-macrófagos [GM-CSF]) recombinantes han aumentado el número de neutrófilos y su función en recién nacidos con presunta sepsis, pero no

parecen ofrecer beneficios de rutina en recién nacidos con neutropenia grave; se requiere un estudio más exhaustivo.

Parte del tratamiento de SNT comprende el uso de antibióticos que en su mayoría se inician en forma empírica, dependiendo de los factores de riesgo y que el medicamento cubra a los patógenos característicos. Al identificar un germen causal, se cambiarán los antibióticos, dependiendo de la susceptibilidad del microorganismo encontrado. La duración de la terapia antibiótica depende de los resultados del cultivo, evolución clínica del neonato y el microorganismo. Los antibióticos comúnmente usados son los siguientes: El primer esquema a emplear es la ampicilina más un aminoglucósido, la ampicilina a dosis de 25 a 50mg por kg por dosis, y de 100mg por kg por dosis en casos de meningitis e infecciones graves. Se emplean los aminoglucósidos amikacina a dosis de 15mg por Kg de peso y gentamicina a dosis de 4 a 5mg por Kg con intervalos de cada 24, 36 y 48 horas de acuerdo a edad gestacional y a edad postnatal. La cefotaxima a dosis de 50mg por kg dosis; el cefepime a dosis en recién nacidos mayores de 14 días de edad postnatal de 50mg por kg por dosis cada 12 horas y menor o igual a 14 días de edad postnatal a 30mg/ por kg por dosis cada 12 horas; el meropenem a 20mg por kg por dosis cada 12 horas y en caso de meningitis e infecciones causadas por especies de *Pseudomonas* se dará a 40mg por kg por dosis cada 8 horas. La vancomicina empleada en meningitis a una dosis de 15mg/kg por dosis y en sepsis a 10mg por kg por dosis usados (Young & Mangum, 2013).

### **Pronóstico de la sepsis neonatal**

La tasa de mortalidad es de 2 a 4 veces más alta en recién nacidos de bajo peso que en aquellos de término. La tasa de mortalidad global de la sepsis de inicio temprano es del 3 al 40% (la de la infección por estreptococos del grupo B de inicio temprano es del 2 al 10%) y la de la sepsis de inicio tardío es del 2 al 20% (la de la infección por estreptococos del grupo B de inicio tardío es de alrededor del 2%). La mortalidad en la sepsis de aparición tardía depende en gran medida de la etiología de la infección; las infecciones causadas por bacilos gramnegativos o especies de *Candida* tienen tasas de hasta el 32 al 36%. Además de la mortalidad, los recién nacidos de muy bajo peso al nacer que desarrollan sepsis bacteriana o por *Candida* tienen un riesgo significativamente mayor de malos resultados del desarrollo neurológico.

### **CONCLUSIONES**

Con base en la revisión analítica y síntesis de los referentes bibliográficos y expedientes clínicos de neonatos con SNT se llegó a las siguientes conclusiones: La Sepsis Neonatal a pesar de los

avances científicos y nuevas tecnologías sigue siendo un motivo de preocupación en salud pública a nivel mundial, especialmente en países en desarrollo, y constituye la segunda causa de muerte infantil en el Ecuador. Los factores de riesgo asociados a SNT son: la ITU materno, la infección del tracto genital de la embarazada, la ruptura prematura de membranas de 18 horas, o más, APGAR igual o menor a 6, preclampsia, prematuridad y bajo peso. La presencia de uno de estos factores de riesgo determina iniciar tratamiento antimicrobiano profiláctico debido a la severidad que puede presentar la sepsis neonatal. El sexo femenino se considera un factor protector para el desarrollo de sepsis en recién nacidos. Los signos clínicos que se presentan más frecuentemente dentro de las primeras 24 horas de vida son: la dificultad respiratoria, inestabilidad térmica, llenado capilar mayor a 3 segundos y letargia. Otros signos que se presentan son los trastornos de glucosa, problemas en la alimentación, taquicardia y bradicardia, pero son menos frecuentes. Ante la presencia de 3 signos clínicos se deberá sospechar de sepsis e iniciar tratamiento antimicrobiano en estos casos.

Para establecer un manejo y tratamiento oportuno y así evitar futuras complicaciones. Se recomienda el uso del algoritmo diagnóstico propuesto, con la finalidad de facilitar la detección de esta patología para evitar manejos erróneos y sobre tratamientos que llevan en muchas ocasiones al abuso indiscriminado de antibióticos, lo que a su vez origina la resistencia microbiana. Ante el uso del algoritmo diagnóstico o escalas de detección de sepsis prevalecerá el criterio del médico especialista neonatólogo. Se recomienda el empleo de reactantes de fase aguda como la PCR y PCT como método de seguimiento, evolución y duración en el tratamiento antimicrobiano. El empleo de alteraciones hematológicas como métodos de ayuda diagnóstica en SNT es recomendado. Se recomienda la toma de la muestra para el análisis después de las 4 horas de vida extrauterina. Es conveniente y beneficioso aplicar micro métodos para la realización de pruebas de laboratorio en los recién nacidos por lo que es recomendable su uso.

## Referencias

- Anderson-Berry, A. (31 de Diciembre de 2015). Neonatal Sepsis. (Medscape, Ed.).recuperado en enero del 2016, de <http://emedicine.medscape.com/article/978352-clinical>.
- Avilés, T., & Cabrera, P. (2013). Factores relacionados a sepsis neonatal. Cuenca, Azuay, Ecuador: Universidad del Azuay. Recuperado el Noviembre de 2015

- Caserta, M. (2014). Neonatal Sepsis (Sepsis Neonatorum). En Manual Merck Professional Edition. Recuperado de [www.medicinenet.com](http://www.medicinenet.com) > ... > healthy kids az list
- Díaz, S., Mendoza, V., & Porras, C. (2011). Una guía para la elaboración de Estudio de caso. Obtenido de Razón y Palabra: [www.razonypalabra.org.mx](http://www.razonypalabra.org.mx)
- Dunne, M. (2015). Laboratory Diagnosis of Sepsis? No SIRS, Not Just Yet. . doi:10.1128/JCM.03681-14
- Gaitán, A. (2014). Riesgo de sepsis en recién nacidos a término con antecedentes de ruptura prematura de membranas. Bogotá, Colombia:
- Henriquez-Camacho, C. y Losa, J. (2014). Biomarkers for Sepsis. En Biomed Research International. doi: 10.1155/2014/547818 Hospital Infantil de México.(2011).Guías Clínicas del Departamento de Neonatología. (pp.1-13). México: Instituto Nacional de Salud. Recuperado de
- Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC). (2014). Anuario de Estadísticas Vitales- Nacimientos y Defunciones. (D. d. Socio-demográficas, Ed.) Recuperado el Enero de 2016
- Jesitus, J. (2015). Sepsis: Neonates require high suspicion, quick action. En Contemporary Pediatrics.
- Kumar, M., Singh B., Kumar, V., Singhroha, M. y Dabas, R. (2015). Neonatal Sepsis. En Scholars Bulletin. 1(3):61-63.
- Martínez, J. (2016). Métodos de Investigación Cualitativa. (B. C. Silogismos de Investigación, Ed.)
- Martínez, S. U. (2014). Manejo de la sepsis neonatal. Granada, España: Boletín de la SPAO, 8(1-2). (SPAO, Ed.)
- Masson, S., Caironi, P., Spanuth, E., Thomae, R., Panigada, M., Sangiorgi, G., Fumagalli, R. Mauri T. Isgrò, S. Fanizza, C. Romero, M. Tognoni, G. Latini, R. y Gattinoni, L. (2014). Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial. En Critical Care. 18 (1) : R6. doi: 10.1186/cc13183
- Ministerio de Salud Pública (MSP). (2015). Guía de Práctica Clínica: Sepsis Neonatal. Primera Edición. Quito: MSP. (D. N. Normatización, Ed.) Recuperado el Enero de 2016, de <http://salud.gob.ec>

- Ministerio de Salud y Protección Social.(2013). Guía de práctica clínica: Recién nacido: sepsis neonatal temprana. Colombia. Colciencias. Recuperado de [http://gpc.minsalud.gov.co/Documents/Guias.../sepsis/GPC\\_Prof\\_Sal\\_Sep\\_sis.pd...](http://gpc.minsalud.gov.co/Documents/Guias.../sepsis/GPC_Prof_Sal_Sep_sis.pd...)
- Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e igualdad [MSSSI ]. (enero de 2016). Edición Electrónica de la CIE-10-ES Diagnósticos. Obtenido de 30 Clasificación Internacional de enfermedades 10ma revisión. Modificación Clínica.Edición española: [www.mssi.gob.es](http://www.mssi.gob.es)
- Mussap, M., Noto, A., Cibecchini, F. y Fanos (2012). The importance of biomarkers in neonatology. En *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. Obtenido de doi: 10.1016/j.siny.2012.10.006.
- Pérez, R., Lona, J., Quiles, M., Verduga, M., Ascencio, E., & Benítez, E. (2015). Sepsis Neonatal Temprana, incidencia y Factores de riesgo asociados en un hospital Público del occidente de México. Obtenido de *Revista Chilena de Infectología*: [www.swochinf.cl](http://www.swochinf.cl)
- Polin, R. a. (2016). Management of Neonates With Suspected or Proven Early Onset Bacterial Sepsis. En *Pediatrics* 129(5): 1006.
- Ramos, S. (2014). Proteína C reactiva y Procalcitonina como herramientas diagnósticas tempranas y de seguimiento en neonatos con factores de riesgo para sepsis neonatal temprana en el servicio de neonatología del HE-1 durante el período de julio de 2012 a diciembre de 2013. Quito, Pichincha, Ecuador: Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Facultad de Medicina.
- Reyes, G. (Enero de 2016). Informe anual de estadísticas neonatales del HTMC.
- Sanket, D., Ajay, T., Mohamad, E., Ramasubbareddy, D., & Massroor, P. (2016). Preterm Infant Can Mount Appropriate C-reactive Protein Responses to Early Onset Sepsis.
- Topcuoglu, S., Arslanbuga, C., Gursoy, T., Aktas, A., Karatekin, G., Uluhan, R. y 31 Ovali F (2015). Role of presepsin in the diagnosis of late-onset neonatal sepsis in preterm infants. En *The Journal Maternal & Fetal Neonatal Medicine*. 10:1-6. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26135765>
- Young, T., & Mangum, B. (2013). *Manual de drogas Neonatológicas*. México: Panamericana.
- Wu, J., Hu, L., Zhang, G., Wu, F. y He, T. (2015) Accuracy of Presepsin in Sepsis Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. En *PLoS One*: 10(7). doi: 10.1371/journal.pone.0133057

- Zea-Vera, A., & Ochoa, T. (20 de Enero de 2015). Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. (J. T. 1-13, Ed.) doi:10.1093/tropej/fmu079
- Zea-Vera, A., Turin, C., & Ochoa, T. (2016). Unificando los criterios de sepsis neonatal tardía: propuesta de un algoritmo de vigilancia diagnóstica. (N. L. (PMC), Ed.)
- Zou, Q., Wen, W., & Zhang, X.-c. (2014). Presepsi as novel sepsis biomarker. doi:10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2014.01.002
- Pontrelli G, De Crescenzo F, Buzzetti R, et al: Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: A meta-analysis. *BMC Infect Dis* 17(1):302, 2017. doi: 10.1186/s12879-017-2396-7
- Stocker M, van Herk W, El Helou S, et al: C-reactive protein, procalcitonin, and white blood count to rule out neonatal early-onset sepsis within 36 hours: A secondary analysis of the neonatal procalcitonin intervention study. *Clin Infect Dis* 73(2):e383–e390, 2021. doi: 10.1093/cid/ciaa876
- Brady MT, Polin RA: Prevention and management of infants with suspected or proven neonatal sepsis. *Pediatrics* 132:166-8, 2013. doi: 10.1542/peds.2013-1310
- Polin RA and the Committee on Fetus and Newborn: Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 129:1006-1015, 2012. doi: 10.1542/peds.2012-0541
- Escobar GJ, Puopolo KM, Wi S, et al: Stratification of risk of early-onset sepsis in newborns  $\geq$  34 weeks' gestation. *Pediatrics* 133(1):30–36, 2014. doi: 10.1542/peds.2013-1689. Clarification and additional information. *Pediatrics* 134(1):193, 2014.
- Puopolo KM, Lynfield R, Cummings JJ, et al: Management of infants at risk for group B streptococcal disease. *Pediatrics* 144(2):e20191881, 2019. doi: 10.1542/peds.2019-1881