

Artículo de Revisión:

Sepsis en unidad de cuidados intensivos neonatales

Sepsis in neonatal intensive care unit

Acceso abierto

Citación

Pachucho P., Calderón M., Viteri G., Montiel A., Herrera M., Guillén G., Villamar G., Barreto M., Vargas J., Sanga D. Sepsis en unidad de cuidados intensivos neonatales **INSPILIP 2024, Vol. 8, Número 26.**

Revista científica **INSPILIP**.
Volumen 8, Número 26;
Septiembre - Diciembre 2024.

El autor declara estar libre de cualquier asociación personal o comercial que pueda suponer un conflicto de intereses en conexión con el artículo, así como el haber respetado los principios éticos de investigación, como por ejemplo haber solicitado las autorizaciones de la institución donde se realizó el estudio, permiso para utilizar los datos, consentimientos informados y en caso de tratarse de estudio observacionales y ensayos clínicos, autorización de un CEISH, ARCSA, Medio Ambiente, entre otros, de acuerdo a la categoría. Además, la licencia para publicar imágenes de la o las personas que aparecen en el manuscrito. Por ello INSPILIP no se responsabiliza por cualquier afectación a terceros, tampoco el INSPI como entidad editora, ni el Editor, la responsabilidad de la publicación es de absoluta responsabilidad de los autores.

Patricio Vega Luzuriaga
EDITOR EN JEFE

- Paula Elizabeth Pachucho Hernández ^a, paulavillalba@hotmail.com
- María Fernanda Calderón León ^{b,*}, dracalderonleon@hotmail.es
- Giomar Rebeca Viteri Gómez ^c, gvigo2302@gmail.com
- Andrea Ximena Montiel Molina ^d, andrea.montiel7_92@hotmail.com
- María Belén Herrera Pinto ^e, mabelenhepi@gmail.com
- Génesis Dalila Guillen Viteri ^f, gene031996@gmail.com
- Génesis Cecilia Villamar Flores ^g, sashagenesis_88@hotmail.com
- Martha Vanessa Barreto Pincay ^h, vanessita2714@gmail.com
- Joel Paul Vargas Caicedo ⁱ, Joelvargasp01@gmail.com
- Dennis Abraham Sanga Pintag ^j, abraham_201054@hotmail.com

- a. Docente Universidad estatal de Milagro, Guayas, Ecuador.
- b. Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario de Guayaquil, Ecuador.
- c. Hospital Universitario de Guayaquil, Ecuador.
- d. Hospital General Guasmo Sur, áreas críticas, Guayaquil, Ecuador.
- e. Universidad de Guayaquil, Ecuador.
- f. Servicio de neonatología Hospital León Becerra Milagro, Guayas, Ecuador.
- g. Hospital General del norte de los Ceibos (IEES), Guayaquil, Ecuador.
- h. Hospital General Dr. Napoleón Dávila Córdova, Chone, Ecuador.
- i. Investigador independiente, Guayaquil, Ecuador.
- j. Centro Médico UNIMEDI, Guayaquil, Ecuador.

*Correspondencia: María Fernanda Calderon León; Email: dracalderonleon@hotmail.es

Identificación de la responsabilidad y contribución de los autores: Los autores declaran haber contribuido en la idea original y planificación del estudio (PP,MC GV, AM), ejecución del estudio, análisis e interpretación de los resultados, (MC, MH, GG, GV), redacción del artículo (MC, MB, JV, DS).

Resumen

Introducción: La sepsis neonatal, es una de las principales causas de mortalidad en recién nacidos prematuros a nivel mundial, la infección puede ser adquirida durante el embarazo, parto o durante su ingreso hospitalario en unidad de cuidados intensivos neonatales. **Objetivos:** Realizar una revisión sistemática sobre sepsis en unidad de cuidados intensivos neonatales. **Materiales y métodos:** Se elaboró una revisión de la literatura, seleccionando 62 artículos médicos, obtenidos de bases de datos como National Library of Medicine, Pubmed, Elsevier, Europe PMC, X-MOL, National Certification corporation y revistas como: Nature, BMJ, JAMA, New England Journal of Medicine y las guías sobreviviendo a la sepsis; se utilizaron artículos médicos de los últimos 5 años. **Resultados:** La mortalidad de la sepsis aumenta considerablemente con la aparición de gérmenes resistentes a los antibióticos. Se observa baja susceptibilidad a los esquemas convencionales utilizados en sepsis neonatal tardía y buena respuesta a meropenem. La candidiasis invasiva fue la infección por hongo más frecuente. La profilaxis antibiótica intraparto no disminuye el riesgo de sepsis neonatal. El tiempo de esquema terapéutico

corto de 10 días no es inferior a esquemas de 14 días. En los casos de falta de respuesta al tratamiento se debe escalar el esquema antibiótico y antimicótico. **Conclusión:** La sepsis neonatal, es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en recién nacidos prematuros a nivel mundial. Se debe tener especial cuidado en el control prenatal con las infecciones del tracto genitourinario y evitar ruptura prematura de membranas con ascenso bacteriano complicado con corioamnionitis, considerando, además, que la administración de antibióticos intraparto, no ha demostrado disminuir la mortalidad de la sepsis neonatal. El empleo de penicilina más gentamicina, es uno de los mejores esquemas, con menos efectos sobre resistencia y traslocación bacteriana pero cuando se trata de resistencia bacteriana, el mejor esquema terapéutico se realiza con meropenem. En cuanto a sepsis por candidiasis invasiva (germen más frecuente), el tratamiento con caspofungina demostró tasas más altas de supervivencia en comparación con anfotericina B. Los microorganismos con mayor resistencia bacteriana fueron: *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Acinetobacter baumannii*, *E. cloacae*, *Burkholderia cepacia* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Palabras claves: Sepsis neonatal. Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales. Mortalidad. Multirresistencia.

Abstract

Introduction: Neonatal sepsis is one of the main causes of mortality in premature newborns worldwide, the infection can be acquired during pregnancy, childbirth or during hospital admission to the neonatal intensive care unit. **Objectives:** A systematic review of sepsis in neonatal intensive care unit. **Materials and methods:** A literature review was carried out, selecting 62 medical articles, obtained from databases such as the National Library of Medicine, Pubmed, Elsevier, Europe PMC, X-MOL, National Certification corporation and journals such as: Nature, BMJ, JAMA, New England Journal of Medicine and the guidelines surviving sepsis; Medical items from the last 5 years were used. **Results:** Mortality from sepsis increases considerably with the appearance of antibiotic-resistant germs. Low susceptibility to conventional regimens used in late neonatal sepsis and good response to meropenem are observed. Invasive candidiasis was the most common fungal infection. Intrapartum antibiotic prophylaxis does

not decrease the risk of neonatal sepsis. The short therapeutic scheme time of 10 days is not less than 14-day schemes. In cases of lack of response to treatment, the antibiotic and antifungal regimen should be escalated. **Conclusion:** Neonatal sepsis is one of the main causes of morbidity and mortality in preterm infants worldwide. Special care should be taken in prenatal control with genitourinary tract infections and avoid premature rupture of membranes with bacterial ascent complicated by chorioamnionitis, also considering that the administration of intrapartum antibiotics has not been shown to reduce mortality from neonatal sepsis. The use of penicillin plus gentamicin, is one of the best schemes, with less effects on bacterial resistance and translocation but when it comes to bacterial resistance, the best therapeutic scheme is done with meropenem. For sepsis due to invasive candidiasis (the most common germ), treatment with caspofungin demonstrated higher survival rates compared to amphotericin B. The microorganisms with the highest bacterial resistance were: *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Acinetobacter baumannii*, *E. cloacae*, *Burkholderia cepacia* and *Pseudomonas aeruginosa*.

Key words: Neonatal sepsis. Neonatal Intensive Care Units. Mortality. Multiresistance.

Introducción

La sepsis neonatal (SN), tiene una incidencia aproximada de 112,9 casos por 1.000 recién nacidos tratados en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) (1), Se puede transmitir por vía vertical, nosocomial o infección de la comunidad (2). Los factores de riesgo clínicos brindan gran aporte para el diagnóstico de SN, la mortalidad oscila entre 11- 19 % (3) (4), dependiendo inversamente del peso neonatal, es decir, a menor peso mayor mortalidad; así lo determinó también un estudio de SN de aparición temprana, donde 38 bebés murieron, y de estos, el 29 % estuvo representado por prematuros de muy bajo peso (5).

La SN temprana, ocurre dentro de 72 horas luego del parto y se asocia a infecciones en el embarazo, por ejemplo, corioamnionitis (6). La sepsis tardía es aquella que se produce a las 72 horas posteriores al parto (7). Las infecciones asociadas a la atención sanitaria en UCIN pueden ser graves (8), observándose una resistencia bacteriana

en alrededor del 4,4 %, lo cual, influye sobre la mortalidad y la necesidad de mantener el tratamiento por más tiempo con mayor estancia hospitalaria (9).

En su etiología es predominante la causa bacteriana, con la siguiente distribución: Gram negativas en el 53,6 %, *Klebsiella pneumoniae* reportada 23 %, *Escherichia coli* 13 % ($P < 0,001$) (10). En la SN de aparición tardía, los gérmenes más frecuentes fueron *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spn, *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Streptococcus agalactiae* y otros Gram negativos.

La SN es ocasionada por bacterias como estreptococo del grupo B, *Escherichia coli* (11) entre otros, el estafilococo coagulasa negativo y *Serratia marcescens* son causa de queratitis, conjuntivitis, infección de vías urinarias, neumonía, infección de herida y meningitis en unidad de cuidados intensivos neonatales UCIN (12) (13), En los últimos años se observa aumento de microorganismos multirresistentes, específicamente *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp. y *E. coli* (14).

La candidiasis invasiva neonatal por *Candida* sp. es causa frecuente de enfermedad fúngica invasiva en prematuros de bajo peso al nacer (15). La candidiasis invasiva neonatal, es la micosis más común en cuidados críticos, es frecuente por el poco desarrollo inmunológico que se presenta en recién nacidos, principalmente en los de muy bajo peso, con un gran impacto por las altas tasas de muerte neonatal temprana, por cuanto, requiere de, un tratamiento precoz, que se basa en alta sospecha clínica, acompañado de una prueba de hemocultivo de hongos positivo y Antígeno de glucano: el β -D-3-glucano, que es un componente de la pared celular de una amplia variedad de hongos (16-18). La presencia de *Candida* y otros hongos también se observa en recién nacidos a término, por tal motivo, es de gran importancia la evaluación inicial y tratamiento (19).

Las infecciones virales también ocupan un papel importante en la sepsis neonatal, principalmente las que se asocian a diversas complicaciones como el rotavirus y norovirus que producen en algunos casos enterocolitis necrotizante y aumentan el riesgo de esta enfermedad, principalmente en recién nacidos de muy bajo peso (20). La infección neonatal grave por enterovirus tiene alta letalidad, ya que, pueden provocar, miocarditis con necesidad de ventilación mecánica y oxigenación por membrana de circulación extracorpórea (21), representando un riesgo muy alto de mortalidad (22). Además, virus,

como el herpes simple y los enterovirus, que también pueden ser agentes causales de sepsis de origen viral con cuadros clínicos que incluyen patologías como encefalitis (23).

Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de sepsis neonatal son: prematuridad, bajo peso al nacer, corioamnionitis, rotura prematura de membranas, reanimación, baja puntuación APGAR al nacer, incapacidad para amamantar, estancia hospitalaria prolongada y procedimientos invasivos (24).

La SN clínica, con reactantes de fase aguda elevados y cultivos positivos, confirma el diagnóstico. La presencia de síntomas y signos clínicos de infección, acompañado de reactantes de fase aguda positivos con cultivos negativos sugiere la presencia de SN clínica (25). Las pruebas de laboratorio para la toma de decisiones clínicas y la duración del tratamiento dependerán de los cultivos (26). Biomarcadores como proteína C reactiva, procalcitonina o el amiloide A sérico, sirven para el diagnóstico temprano de sepsis neonatal (27).

En la sepsis asociada a choque o fallo multiorgánico, es necesaria una detección y aplicación temprana de los paquetes de medidas de la sepsis, para inicio de antibióticos, hemocultivos y fluidoterapia, todo esto, dentro de la primera hora, lo cual mejora los resultados clínicos (28).

Las manifestaciones clínicas de sepsis incluyen: estado de choque séptico con fallo cardiovascular, inestabilidad hemodinámica y disfunción multiorgánica (29) (30). Esta disfunción provoca alteración de los signos vitales, generando cambios de patrones y posterior desarrollo de un estado de choque cardiovascular (31).

Dentro de las escalas pronósticas, se encuentran: la escala de NOSEP-1, que utiliza 5 parámetros clínicos y de laboratorio, entre las que, constan: proteína C reactiva, neutrófilos, plaquetas, nutrición parenteral y fiebre. Las escalas: NOSEP 2, NOSEP NEW I, y NOSEP-NEW-II, incorporan cirugía reciente, hipertensión materna, ventilación e índice de características de frecuencia cardíaca, estas escalas se usan para evaluar la sepsis neonatal a través de los parámetros mencionados (32) (33).

La escala de evaluación de insuficiencia orgánica secuencial neonatal (nSOFA), es una herramienta predictora de gravedad y mortalidad en la unidad de cuidados intensivos, cuya puntuación total oscila

entre 0, el mejor valor y 15 mayor gravedad. En primer lugar valora la utilización de ventilación mecánica y oxígeno para mantener una saturación periférica fisiológica (rango de puntuación 0-8); segundo utilización de fármacos inotrópicos, vasoactivos y corticosteroides por el shock (rango de puntuación 0-4) y tercero la presencia de trombocitopenia (rango de puntuación 0-3) que en conjunto estiman el riesgo de mortalidad, así, con un nSOFA >4 la mortalidad será superior al 67 % en comparación con nSOFA <4 la mortalidad es del 13 % (34).

La justificación de la presente investigación, radica en, la importancia que representan la mortalidad y multirresistencia bacteriana en la sepsis neonatal, cuyo manejo actual, constituye un desafío multidisciplinario que incluye las áreas de pediatría, neonatología y perinatología.

Objetivo General: Determinar la mortalidad y multirresistencia en la sepsis neonatal.

Objetivos específicos:

1.Reconocer los aspectos relacionados al diagnóstico, pronóstico y tratamiento temprano de sepsis neonatal y su relación con la multirresistencia.

2.Evaluar el tratamiento antibiótico, antimicótico actual de la sepsis neonatal.

Métodos

Mediante criterios de inclusión y exclusión se realizó una revisión sistemática con la declaración PRISMA 2020.

Criterios de inclusión

Artículos publicados sobre sepsis neonatal mortalidad y multirresistencia.

Sepsis neonatal en la unidad de cuidados intensivos.

Artículos publicados sobre mortalidad de la sepsis neonatal.

Criterios de exclusión

Artículos sobre sepsis en población adulta.

Artículos no concluyentes.

Artículos con más de 5 años de publicación.

Fuentes de información

Se seleccionaron 62 artículos médicos, obtenidos de bases de datos como National Library of Medicine, Púber, Elsevier, Europe PMC, X-MOL, National Certification corporation y revistas como: Nature, BMJ, JAMA, New England Journald of Medicine y las guías sobreviviendo a la sepsis. Consultado con última fecha de búsqueda para identificar los estudios, 9 de julio de 2024.

Evaluación de la certeza de la evidencia

La evidencia proviene de ensayos clínicos aleatorizados, no aleatorizados y estudios observacionales de alta calidad..

Resultados

El análisis de los resultados reveló que, la intervención más investigada es el tratamiento antibiótico, tratamiento antimicótico y mortalidad de la sepsis neonatal asociada a multirresistencia.

La evidencia proviene de artículos de alta calidad representados por ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales, revisiones sistemáticas y metaanálisis que brindaron una revisión completa sobre el tema de investigación y se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 1: Sepsis Neonatal: estudios comparativos de antibióticos y antimicóticos utilizados.

Autor/Estudios	Tratamiento	Resultados
Roca A, et al 2023, Efecto de la azitromicina intraparto frente al placebo, sobre la sepsis y la muerte neonatal	Azitromicina oral (2 g) o placebo, durante el trabajo de parto.	La incidencia de mortalidad neonatal o sepsis fue similar en ambos grupos.
Reyman M, et al 2022, Efectos de los antibióticos en los primeros años de vida sobre el microbioma intestinal del lactante en desarrollo de resistencia	Penicilina + gentamicina, amoxiclavulanico + gentamicina o amoxicilina + cefotaxima	Amoxicilina + cefotaxima presento mayores efectos en el perfil genético de resistencia a los antibióticos. La penicilina + gentamicina exhibió menores efectos
Reddy A, et al 2022, 10 frente a 14 días de terapia con antibióticos (no especifican el nombre de fármaco) en la sepsis neonatal comprobada por cultivo	Recién nacidos con sepsis y cultivo positivo, fueron asignados al azar a una terapia con antibióticos de 10 o 14 días.	Diez días de distintos esquemas antibióticos en recién nacidos con sepsis y cultivo positivo, han logrado la remisión clínica y microbiológica en el día 7 comparado con esquemas de más tiempo que no presentaron diferencia significativa.

Islam K, et al 2023, Terapia con antibióticos de 10 días versus 14 días para la sepsis neonatal con cultivo positivo. (El estudio no especifica el nombre del antibiótico)	10 días versus 14 días de antibióticos.	La terapia con antibióticos de diez días fue igual en eficacia a la terapia con antibióticos de 14 días.
Obiero CW, et al 2022, Fosfomicina en la sepsis neonatal	Antibióticos de atención estándar para sepsis neonatal: ampicilina y gentamicina versus fosfomicina intravenosa de 150 mg/kg BID y luego vía oral a 100 mg/kg BID durante un máximo de 7 días	La fosfomicina ofrece potencial utilidad como régimen con un esquema de dosificación simple para la sepsis neonatal.
Zhang F, 2020, Eficacia de cefotaxima combinada con gammaglobulinas sobre la proteína C reactiva y la procalcitonina en la sepsis neonatal	Los niños del grupo de control fueron tratados con cefotaxima, mientras que los niños del grupo de observación fueron tratados con cefotaxima combinada con gammaglobulinas	la cefotaxima combinada con gammaglobulinas en el tratamiento de la sepsis neonatal tiene una eficacia significativa y es clínicamente más eficaz que la monoterapia con cefotaxima.
Xu YB, et al 2020. Efectos de vancomicina y cefotaxima combinadas con gammaglobulina respectivamente en la septicemia neonatal y sus influencias sobre PCT, PCR	Vancomicina y cefotaxima combinadas con gammaglobulina respectivamente en la septicemia neonatal y su influencia en la PCT, la PCR y la PCR-us	Vancomicina + gammaglobulina grupo A (96 casos) y cefotaxima + gammaglobulina grupo B (85 casos). Menor estancia hospitalaria en el grupo A vs grupo B. Los efectos de los medicamentos en el grupo B fue mejor que en el grupo A. Los niveles séricos de PCR, PCT en el grupo B disminuyeron más significativamente que los del grupo A.
Lutsar I, et al 2020, Meropenem versus terapéutica estándar para el manejo de la sepsis neonatal de aparición tardía	meropenem versus uno de los dos regímenes ampicilina+gentamicina o cefotaxima+gentamicina durante 8 a 14 días.	El meropenem como antibiótico de amplio espectro debe reservarse para los recién nacidos que tienen más tiempo ingresados en las UCIN, donde circulan
Kim J, et al. 2020, Caspofungina versus el desoxicolato de anfotericina B en el tratamiento de la candidiasis invasiva en neonatos	2 mg/kg de caspofungina por vía intravenosa una vez al día o 1 mg/kg de anfotericina B desoxicolato	La tasa de supervivencia a las 2 semanas después del tratamiento fue del 71,0 % en el grupo de caspofungina y del 68,8 % en el grupo de anfotericina B. Anfotericina presentó más efectos adversos con similar mortalidad
Auriti C, et al. 2021 Dosis altas de micafungina en neonatos y lactantes pequeños con candidiasis invasiva	Micafungina a dosis de 8 mg/kg	La resolución de la infección se logró en el 86,7% de los pacientes tratados. La micafungina a una dosis de 8 mg/kg al día es eficaz y bien tolerada en neonatos y lactantes menores

Elaboración: Dra. María Fernanda Calderón León.

Descripción: De acuerdo con los resultados obtenidos, se evidencia que el tiempo de tratamiento puede ser, de corta duración y no es inferior a esquemas de larga duración. En casos de pacientes con sepsis tardía, el meropenem fue superior como tratamiento empírico comparado a esquemas estándar con mayor respuesta al tratamiento. La vancomicina y fosfomicina son alternativas terapéuticas necesarios por la alta resistencia que presentan las bacterias a los betalactámicos, complementando por la presencia de cultivos microbiológicos, pruebas de laboratorio o signos clínicos (35).

En el choque séptico refractario, la actividad cardiovascular colapsa con caída de la presión arterial media, si el choque se mantiene a pesar de todo, con necesidad de fármacos vasopresores para mejorar la vasoconstricción sistémica y en algunos casos con necesidad de inotrópicos (36-39).

Es importante evaluar clínicamente pacientes con clínica de sepsis, bacteriemia por la necesidad de cuidados intensivos neonatales (40). Los cambios en la susceptibilidad a los antibióticos disminuyen la respuesta al tratamiento con aumento creciente de la resistencia en cuidados intensivos neonatales (41).

Tabla 2. Mortalidad por Sepsis neonatal, en cuidados intensivos según datos publicados (9) (42-45)

Mortalidad por sepsis neonatal	Estadística según región (país)
19,70%	UCIN de Ghana (África)
18,40%	UCIN de Brasil (Sudamérica)
15%	UCIN de Estados Unidos de América (Norteamérica)
Pacientes multirresistentes (MR), tuvieron 60% de mortalidad versus 13% no MR	UCIN de Jordania (Asia)
La mortalidad en pacientes tratados con meropenem en sepsis tardía fue: 6% en total y 10% en sepsis por gramnegativos.	UCIN de 6 países (estudio multicéntrico)

Elaboración: Dra. María Fernanda Calderón León

Descripción: La mortalidad de la SN oscila entre el 15- 18,4 %, lo cual aumenta debido a gérmenes multirresistentes, la mortalidad puede llegar hasta el 60 %, la menor mortalidad observada fue la del estudio que inicio de forma temprana meropenem en pacientes con SN tardía, siendo superior al tratamiento empírico estándar con ampicilina asociada a gentamicina o cefotaxima más gentamicina.

Tabla 3. Microorganismos, tipos de multirresistencia en SN y sus resultados.

Autor/Estudio	Microorganismos multirresistentes	Fármacos con resistencia	Resultados
Wattal C, Kler N, Oberoi J, et al. Sepsis neonatal debida a microorganismos resistentes a múltiples fármacos (MDR)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> y <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cefotaxima (87%), ciprofloxacino (70%) y trimetoprima/sulfametoxazol (76%).	87% aislamientos productores de β lactamasas extendidas (ESBL), 6% productores de metalo β lactamasas (MBL), aislamientos resistentes a meropenem metalo β lactamasas-1 de Nueva Delhi (NDM-1)
Mutlu, M., Aslan, Y., Aktürk Acar, et al. Perfil microbiológico y la susceptibilidad antibiótica de los microorganismos aislados en la sepsis nosocomial neonatal	Gram positivos, Gram negativos y hongos, estafilococos coagulasa negativos (CoNS), <i>Klebsiella pneumoniae</i> y <i>C. guilliermondii</i> .	Cepas CoNS resistentes a oxacilina y microorganismos positivos a betalactamas de espectro extendido (ESBL).	Baja susceptibilidad a antibióticos comúnmente utilizados para el tratamiento empírico en sepsis neonatal.
Lutsar I, Chazallon C, Trafojer U, et al. Meropenem frente al tratamiento estándar para la sepsis neonatal de aparición tardía (NeoMero1):	Gram positivos, Gram negativos y mixtas, La adquisición de gramnegativos resistentes a meropenem en el 4% del grupo de meropenem y en el 12% del grupo de tratamiento estándar (p = 0,052).	Tratamiento estándar (Ampicilina +gentamicina o cefotaxima+gentamicina) elegidos por cada centro antes del inicio del estudio durante 8 a 14 días.	Resultado exitoso (32%) en el grupo de meropenem frente a (23%) en el grupo de tratamiento estándar (p = 0,087).

Elaboración: Dra. María Fernanda Calderón León

Descripción: En esta tabla se evidencian las bacterias más frecuentes en SN en las cuales se observan múltiples mecanismos bacterianos que generan alta resistencia a los betalactámicos, baja susceptibilidad a los antibióticos utilizados comúnmente. La utilización de un carbapenémico en la sepsis neonatal tardía mostró la mayor efectividad comparado a esquemas tradicionales.

Discusión

La administración de antibióticos intraparto no ha demostrado disminuir la mortalidad de la sepsis neonatal (46). El empleo de penicilina más gentamicina, es uno de los mejores esquemas, con menos efectos sobre resistencia y traslocación bacteriana, en contraste con el uso de la amoxicilina más cefotaxima, como se describe en la (tabla 1) existen varios esquemas antibióticos para el manejo de SN como se expresan en la (tabla 3) (47). Otro estudio también mantiene como evidencia que, la antibioticoterapia con ampicilina más gentamicina, es un esquema empírico estándar para el manejo

de la sepsis neonatal comparada a otros fármacos como la fosfomicina (48).

No se debe retrasar el tratamiento antibiótico por ningún motivo ante la sospecha de sepsis, se debe iniciar el tratamiento tempranamente de forma empírica hasta obtener los resultados de los cultivos, en el momento que reporten el resultado se da tratamiento dirigido al germen, en caso de cultivo negativo y sospecha de sepsis, se mantiene el antibiótico porque los cultivos pueden dar falsos negativos (49). Los esquemas de amplio espectro están reservados para gérmenes resistentes a los antibióticos (50).

Para las infecciones por hongos, como la *Candida*, se puede realizar el tratamiento con caspofungina, micafungina o anfotericina B, principalmente cuando se trata de candidiasis invasiva, logrando recuperación y resolución de la infección con similares resultados en la mortalidad, pero se han observado mayores efectos adversos con la anfotericina B (51) (52). Los fármacos utilizados para el tratamiento de la candidiasis invasiva neonatal son: fluconazol, anfotericina y equinocandinas, con buenos resultados, demostrando ser eficaces principalmente en los neonatos prematuros (53-55). De las equinocandinas: la caspofungina, anidalfungina, o micafungina han demostrado mucha utilidad (56).

La duración del tratamiento antibiótico con cultivo positivo y con buena respuesta terapéutica, se debe mantener por 10 días ya que, esquemas de mayor duración no han demostrado ningún beneficio (57) (58).

Otra terapia en investigación es la administración de gammaglobulina intravenosa y sus efectos sobre los resultados de sepsis neonatal sospechada o comprobada, pero se necesitan más investigaciones sobre esto (59-61).

Esta revisión sistemática, reveló que la mortalidad de la SN es variable según la región de estudio, siendo menor en países desarrollados. En Ecuador, en el año 2016, la sepsis neonatal ocupó el lugar 42 dentro de las 50 primeras causas de morbilidad, con una cifra de mortalidad total de 217 recién nacidos fallecidos por sepsis, no obstante, según datos del INEC 1.900 niños con menos de un mes de vida fallecieron en el 2017 (Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia UNICEF - Ecuador, 2018) (62).

Conclusión

La sepsis neonatal, es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en recién nacidos prematuros a nivel mundial, incrementándose principalmente en países en vías de desarrollo, teniendo en consideración que la infección puede ser adquirida durante el embarazo, parto o durante su ingreso hospitalario en unidad de cuidados intensivos neonatales. Se debe tener especial cuidado en el control prenatal con las infecciones del tracto genitourinario y evitar ruptura prematura de membranas con ascenso bacteriano complicado con corioamnionitis, considerando, además, que la administración de antibióticos intraparto no ha demostrado disminuir la mortalidad de la sepsis neonatal. El empleo de penicilina más gentamicina, es uno de los mejores esquemas, con menos efectos sobre resistencia y traslocación bacteriana, pero, cuando se trata de gérmenes resistentes, el mejor esquema terapéutico se realiza con meropenem. En cuanto a sepsis por candidiasis invasiva (germen más frecuente), el tratamiento con caspofungina demostró tasas más altas de supervivencia en comparación con anfotericina B. Los microorganismos con mayor resistencia bacteriana fueron: *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Acinetobacter baumannii*, *E. cloacae*, *Burkholderia cepacia* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Revisión por pares

El manuscrito fue revisado por pares ciegos y fue aprobado oportunamente por el Equipo Editorial de la revista INSPILIP.

Disponibilidad de datos y materiales

Los datos que sustentan este manuscrito están disponibles bajo requisición al autor correspondiente.

Conflictos de interés de cada autor

Ninguno de los autores tiene conflicto de interés.

Contribución de los autores

Las distintas fases de la investigación fueron realizadas por los autores, que contribuyeron de igual forma en todo el proceso.

Referencias Bibliográficas

- 1.- Markwart R, Saito H, Harder T, Tomczyk S, Cassini A, Fleischmann-Struzek C, Reichert F, Eckmanns T, Allegranzi B. Epidemiology and burden of sepsis acquired in hospitals and intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2020 Aug;46(8):1536-1551. doi: 10.1007/s00134-020-06106-2.
- 2.- Bethou A, Bhat BV. Neonatal Sepsis-Newer Insights. *Indian J Pediatr.* 2022 Mar;89(3):267-273. doi: 10.1007/s12098-021-03852-z.
- 3.- Molloy EJ, Bearer CF. Paediatric and neonatal sepsis and inflammation. *Pediatr Res.* 2022 Jan;91(2):267-269. doi: 10.1038/s41390-021-01918-4.
- 4.- Flannery DD, Puopolo KM. Neonatal Early-Onset Sepsis. *Neoreviews.* 2022 Nov 1;23(11):756-770. doi: 10.1542/neo.23-10-e756.
- 5.- Stoll BJ, Puopolo KM, Hansen NI, Sánchez PJ, Bell EF, Carlo WA, Cotten CM, D'Angio CT, Kazzi SNJ, Poindexter BB, Van Meurs KP, Hale EC, Collins MV, Das A, Baker CJ, Wyckoff MH, Yoder BA, Watterberg KL, Walsh MC, Devaskar U, Laptook AR, Sokol GM, Schrag SJ, Higgins RD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Early-Onset Neonatal Sepsis 2015 to 2017, the Rise of *Escherichia coli*, and the Need for Novel Prevention Strategies. *JAMA Pediatr.* 2020 Jul 1;174(7):e200593. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.0593.
- 6.- Cantey JB, Lee JH. Biomarkers for the Diagnosis of Neonatal Sepsis. *Clin Perinatol.* 2021 Jun;48(2):215-227. doi: 10.1016/j.clp.2021.03.012.
- 7.- Yadav P, Yadav SK. Progress in Diagnosis and Treatment of Neonatal Sepsis: A Review Article. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2022 Mar 11;60(247):318-324. doi: 10.31729/jnma.7324.
- 8.- Wattal C, Kler N, Oberoi JK, Fursule A, Kumar A, Thakur A. Neonatal Sepsis: Mortality and Morbidity in Neonatal Sepsis due to Multidrug-Resistant (MDR) Organisms: Part 1. *Indian J Pediatr.* 2020 Feb;87(2):117-121. doi: 10.1007/s12098-019-03106-z.

- 9.- Labi AK, Enweronu-Laryea CC, Nartey ET, Bjerrum S, Ayibor PK, Andersen LP, Newman MJ, Kurtzhals JAL. Bloodstream Infections at Two Neonatal Intensive Care Units in Ghana: Multidrug Resistant Enterobacteriales Undermine the Usefulness of Standard Antibiotic Regimes. *Pediatr Infect Dis J.* 2021 Dec 1;40(12):1115-1121. doi: 10.1097/INF.0000000000003284.
- 10.- Moftian N, Rezaei-Hachesu P, Arab-Zozani M, Samad-Soltani T, Esfandiari A, Tabib MS, Mirnia K. Prevalence of gram-negative bacteria and their antibiotic resistance in neonatal sepsis in Iran: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2023 Aug 15;23(1):534. doi: 10.1186/s12879-023-08508-1.
- 11.- Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, Newberry D. Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies. *Adv Neonatal Care.* 2021 Feb 1;21(1):49-60. doi: 10.1097/ANC.0000000000000769.
- 12.- Cristina ML, Sartini M, Spagnolo AM. *Serratia marcescens* Infections in Neonatal Intensive Care Units (NICUs). *Int J Environ Res Public Health.* 2019 Feb 20;16(4):610. doi: 10.3390/ijerph16040610.
- 13.- Fleiss N, Coggins SA, Lewis AN, Zeigler A, Cooksey KE, Walker LA, Husain AN, de Jong BS, Wallman-Stokes A, Alrifai MW, Visser DH, Good M, Sullivan B, Polin RA, Martin CR, Wynn JL. Evaluation of the Neonatal Sequential Organ Failure Assessment and Mortality Risk in Preterm Infants With Late-Onset Infection. *JAMA Netw Open.* 2021 Feb 1;4(2):e2036518. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36518.
- 14.- Dudeja S. Neonatal Sepsis: Treatment of Neonatal Sepsis in Multidrug-Resistant (MDR) Infections: Part 2. *Indian J Pediatr.* 2020 Feb;87(2):122-124. doi: 10.1007/s12098-019-03152-7.
- 15.- Ferrando G, Castagnola E. Prophylaxis of Invasive Fungal Infection in Neonates: A Narrative Review for Practical Purposes. *J Fungi (Basel).* 2023 Jan 26;9(2):164. doi: 10.3390/jof9020164.
- 16.- Cohen JF, Ouziel A, Matczak S, Brice J, Spijker R, Lortholary O, Bougnoux ME, Toubiana J. Diagnostic accuracy of serum (1,3)-beta-d-glucan for neonatal invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Mar;26(3):291-298. doi: 10.1016/j.cmi.2019.09.010.
- 17.- Georgescu TA, Lisievici AC, Munteanu O, Furtunescu FL, Bratu OG, Berceanu C, Bohîltea RE. Congenital systemic candidiasis: a comprehensive literature review and meta-analysis of 44 cases. *Rom J Morphol Embryol.* 2020 Jul-Sep;61(3):673-680. doi: 10.47162/RJME.61.3.05.
- 18.- Ferreras-Antolin L, Aziz N, Warris A. Serial (1-3)-beta-D-Glucan (BDG) monitoring shows high variability among premature neonates. *Med Mycol.* 2022 Jun 29;60(6):myac032. doi: 10.1093/mmy/myac032.
- 19.- Zhao HH, Zhe-Zhou, Lu L, Zhao YZ, Yang LJ, Ding YX. Congenital candidiasis in a full-term infant: A case report. *J Int Med Res.* 2023 Apr;51(4):3000605231158015. doi: 10.1177/03000605231158015.
- 20.- Mani S, Hazra S, Hagan J, Sisson A, Nair J, Pammi M. Viral Infections and Neonatal Necrotizing Enterocolitis: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2023 Jul 1;152(1):e2022060876. doi: 10.1542/peds.2022-060876.
- 21.- Zhang M, Wang H, Tang J, He Y, Xiong T, Li W, Qu Y, Mu D. Clinical characteristics of severe neonatal enterovirus infection: a systematic review. *BMC Pediatr.* 2021 Mar 15;21(1):127. doi: 10.1186/s12887-021-02599-y.
- 22.- Cortina G, Best D, Deisenberg M, Chiletto R, Butt W. Extracorporeal membrane oxygenation for neonatal collapse caused by enterovirus myocarditis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018 Jul;103(4):F370-F376. doi: 10.1136/archdischild-2016-312429.
- 23.- Dong Y, Basmaci R, Titomanlio L, Sun B, Mercier JC. Neonatal sepsis: within and beyond China. *Chin Med J (Engl).* 2020 Sep 20;133(18):2219-2228. doi:10.1097/CM9.0000000000000935.
- 24.- Odabasi IO, Bulbul A. Neonatal Sepsis. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2020 Jun 12;54(2):142-158. doi: 10.14744/SEMB.2020.00236.
- 25.- Celik IH, Hanna M, Canpolat FE, Mohan Pammi. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future. *Pediatr Res.* 2022 Jan;91(2):337-350. doi: 10.1038/s41390-021-

01696-z.

26.- Fleiss N, Schwabenbauer K, Randis TM, Polin RA. What's new in the management of neonatal early-onset sepsis? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2023 Jan;108(1):10-14. doi: 10.1136/archdischild-2021-323532.

27.- Gopal N, Chauhan N, Jain U, Dass SK, Sharma HS, Chandra R. Advancement in biomarker based effective diagnosis of neonatal sepsis. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2023 Dec;51(1):476-490. doi: 10.1080/21691401.2023.2252016.

28.- Weiss SL, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med.* 2020 Feb;46(Suppl 1):10-67. doi: 10.1007/s00134-019-05878-6.

29.- Kharrat A, Jain A. Hemodynamic dysfunction in neonatal sepsis. *Pediatr Res.* 2022 Jan;91(2):413-424. doi: 10.1038/s41390-021-01855-2.

30.- Pugnali F, De Rose DU, Kipfmueller F, Patel N, Ronchetti MP, Dotta A, Bagolan P, Capolupo I, Auriti C. Assessment of hemodynamic dysfunction in septic newborns by functional echocardiography: a systematic review. *Pediatr Res.* 2024 Jan 20. doi: 10.1038/s41390-024-03045-2.

31.- Sullivan BA, Fairchild KD. Vital signs as physiologic markers of neonatal sepsis. *Pediatr Res.* 2022 Jan;91(2):273-282. doi: 10.1038/s41390-021-01709-x.

32.- Kausch SL, Brandberg JG, Qiu J, Panda A, Binai A, Isler J, Sahni R, Vesoulis ZA, Moorman JR, Fairchild KD, Lake DE, Sullivan BA. Cardiorespiratory signature of neonatal sepsis: development and validation of prediction models in 3 NICUs. *Pediatr Res.* 2023 Jun;93(7):1913-1921. doi: 10.1038/s41390-022-02444-7. Epub 2023 Jan 2.

33.- Sofouli GA, Kanellopoulou A, Vervenioti A, Dimitriou G, Gkentzi D. Predictive Scores for Late-Onset Neonatal Sepsis as an Early Diagnostic and Antimicrobial Stewardship Tool: What Have We Done So Far? *Antibiotics.* 2022; 11(7):928. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11070928>.

34.- Fleiss N, Coggins SA, Lewis AN, Zeigler A,

Cooksey KE, Walker LA, Husain AN, de Jong BS, Wallman-Stokes A, Alrifai MW, Visser DH, Good M, Sullivan B, Polin RA, Martin CR, Wynn JL. Evaluation of the Neonatal Sequential Organ Failure Assessment and Mortality Risk in Preterm Infants With Late-Onset Infection. *JAMA Netw Open.* 2021 Feb 1;4(2):e2036518. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36518.

35.- Hayes R, Hartnett J, Semova G, Murray C, Murphy K, Carroll L, Plapp H, Hession L, O'Toole J, McCollum D, Roche E, Jenkins E, Mockler D, Hurley T, McGovern M, Allen J, Meehan J, Plötz FB, Strunk T, de Boode WP, Polin R, Wynn JL, Degtyareva M, Küster H, Janota J, Giannoni E, Schlapbach LJ, Keij FM, Reiss IKM, Bliss J, Koenig JM, Turner MA, Gale C, Molloy EJ; Infection, Inflammation, Immunology and Immunisation (I4) section of the European Society for Paediatric Research (ESPR). Neonatal sepsis definitions from randomised clinical trials. *Pediatr Res.* 2023 Apr;93(5):1141-1148. doi: 10.1038/s41390-021-01749-3.

36.- Sullivan BA, Hochheimer CJ, Chernyavskiy P, King WE, Fairchild KD. Impact of race on heart rate characteristics monitoring in very low birth weight infants. *Pediatr Res.* 2023 Aug;94(2):575-580. doi: 10.1038/s41390-023-02470-z.

37.- Zeigler AC, Ainsworth JE, Fairchild KD, Wynn JL, Sullivan BA. Sepsis and Mortality Prediction in Very Low Birth Weight Infants: Analysis of HeRO and nSOFA. *Am J Perinatol.* 2023 Mar;40(4):407-414. doi: 10.1055/s-0041-1728829.

38.- Wynn JL, Polin RA. A neonatal sequential organ failure assessment score predicts mortality to late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants. *Pediatr Res.* 2020 Jul;88(1):85-90. doi: 10.1038/s41390-019-0517-2.

39.- Fleiss N, Polin RA. Sequential organ failure assessment scores to predict outcomes: from adults to neonates. *Curr Opin Pediatr.* 2023 Apr 1;35(2):218-222. doi: 10.1097/MOP.0000000000001207.

40.- Montaner A. et al. ¿Cómo evaluar la sepsis neonatal de inicio precoz? Estudio comparativo de tres estrategias de detección. Volume 98, Issue 2, February 2023, Pages 92-98

41.- Mutlu, M., Aslan, Y., Aktürk Acar, F.,

- Kader, Ş., Bayramoğlu, G., & Yılmaz, G. (2019). Changing trend of microbiologic profile and antibiotic susceptibility of the microorganisms isolated in the neonatal nosocomial sepsis: a 14 years analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 33(21), 3658–3665. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1582633>.
- 42.- Lobo BBP, Marba STM, Machado HC, Caldas JPS. Neonatal Sequential Organ Failure Assessment as a late-onset sepsis mortality predictor in very low birth weight newborns: a Brazilian cohort study. *Eur J Pediatr*. 2022 Oct;181(10):3767-3774. doi: 10.1007/s00431-022-04583-9.
- 43.- Fleiss N, Coggins SA, Lewis AN, Zeigler A, Cooksey KE, Walker LA, Husain AN, de Jong BS, Wallman-Stokes A, Alrifai MW, Visser DH, Good M, Sullivan B, Polin RA, Martin CR, Wynn JL. Evaluation of the Neonatal Sequential Organ Failure Assessment and Mortality Risk in Preterm Infants With Late-Onset Infection. *JAMA Netw Open*. 2021 Feb 1;4(2):e2036518. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36518.
- 44.- García LT, Luna LJ, Velasco TK, Guerra BE. Nueva reacción en cadena de la polimerasa múltiple para el diagnóstico específico de especies implicadas en la candidiasis humana. *biomedica* [Internet]. 1 de junio de 2017 [citado 7 de julio de 2024];37(2):200-8. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/3202>
- 45.- Lutsar I, Chazallon C, Trafojer U, de Cabre VM, Auriti C, Bertaina C, Calo Carducci FI, Canpolat FE, Esposito S, Fournier I, Hallik M, Heath PT, Ilmoja ML, Iosifidis E, Kuznetsova J, Meyer L, Metsvaht T, Mitsiakos G, Pana ZD, Mosca F, Pagni L, Roilides E, Rossi P, Sarafidis K, Sanchez L, Sharland M, Usonis V, Warris A, Aboulker JP, Giaquinto C; NeoMero Consortium. Meropenem vs standard of care for treatment of neonatal late onset sepsis (NeoMero1): A randomised controlled trial. *PLoS One*. 2020 Mar 4;15(3):e0229380. doi: 10.1371/journal.pone.0229380.
- 46.- Roca A, Camara B, Bognini JD, et al. Effect of Intrapartum Azithromycin vs Placebo on Neonatal Sepsis and Death: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Mar 7;329(9):716-724. doi: 10.1001/jama.2022.24388.
- 47.- Reyman M, van Houten MA, Watson RL, et al. Effects of early-life antibiotics on the developing infant gut microbiome and resistome: a randomized trial. *Nat Commun*. 2022 Feb 16;13(1):893. doi: 10.1038/s41467-022-28525-z.
- 48.- Obiero CW, Williams P, Murunga S, et al. Randomised controlled trial of fosfomycin in neonatal sepsis: pharmacokinetics and safety in relation to sodium overload. *Arch Dis Child*. 2022 Sep;107(9):802-810. doi: 10.1136/archdischild-2021-322483.
- 49.- Elfaragy MS, Al-Ashmawy G, Abu-Risha S, Khattab H. Zinc Supplementation in Preterm Neonates with Late-Onset Sepsis: Is It Beneficial? *Am J Perinatol*. 2022 Jul;39(10):1097-1103. doi: 10.1055/s-0040-1721659.
- 50.- Nassir KF, Al-Saddi YI, Abbas HM, et al. Pentaglobin (immunoglobulin M-enriched immunoglobulin) as adjuvant therapy for premature and very low-birth-weight neonates with sepsis. *Indian J Pharmacol*. 2021 Sep-Oct;53(5):364-370. doi: 10.4103/ijp.ijp_881_20.
- 51.- Kim J, Nakwa FL, Araujo Motta F, Liu H, Dorr MB, Anderson LJ, Kartsonis N. A randomized, double-blind trial investigating the efficacy of caspofungin versus amphotericin B deoxycholate in the treatment of invasive candidiasis in neonates and infants younger than 3 months of age. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Jan 1; 75(1):215-220. doi: 10.1093/jac/dkz398.
- 52.- Auriti C, Falcone M, Ronchetti MP, Goffredo BM, Cairoli S, Crisafulli R, Piersigilli F, Corsetti T, Dotta A, Pai MP. High-Dose Micafungin for Preterm Neonates and Infants with Invasive and Central Nervous System Candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Nov 21; 60(12):7333-7339. doi: 10.1128/AAC.01172-16.
- 53.- Kim YK, Lee J, Oh J, Rhee SJ, Shin SH, Yoon SH, Lee S, Kim HS, Yu KS. Population Pharmacokinetic Study of Prophylactic Fluconazole in Preterm Infants for Prevention of Invasive Candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 May 24;63(6):e01960-18. doi: 10.1128/AAC.01960-18.
- 54.- Engbers AGJ, Flint RB, Voeller S, Reiss I, Liem KD, Alffenaar JC, Tibboel D, Simons S, Knibbe CAJ, Brüggemann RJ. Optimisation of fluconazole therapy for the treatment of

invasive candidiasis in preterm infants. *Arch Dis Child*. 2022 Apr;107(4):400-406. doi: 10.1136/archdischild-2021-322560.

55.-Xie J, Zeng J, Zheng S. The efficacy and safety of fluconazole in preventing invasive fungal infection in very low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr*. 2023 Apr 27;49(1):51. doi: 10.1186/s13052-023-01460-5.

56.-De Rose DU, Piersigilli F, Goffredo BM, Danhaive O, Dotta A, Auriti C. Treatment with Micafungin in a Preterm Neonate with an Invasive *Candida parapsilosis* Infection after a Severe Terlipressin-Induced Skin Necrosis. *Pathogens*. 2021 Jul 13;10(7):890. doi: 10.3390/pathogens10070890.

57.- Islam K, Khatun N, Das K, Paul S, Ghosh T, Nayek K. Ten- vs. 14-day antibiotic therapy for culture-positive neonatal sepsis. *J Trop Pediatr*. 2023 Oct 5;69(6):fmad036. doi: 10.1093/tropej/fmad036.

58.- Reddy A, Sathenahalli V, Shivanna N, Benakappa N, Bandiya P. Ten Versus 14 Days of Antibiotic Therapy in Culture-Proven Neonatal Sepsis: A Randomized, Controlled Trial. *Indian J Pediatr*. 2022 Apr;89(4):339-342. doi: 10.1007/s12098-021-03794-6. Epub 2021 Jun 7. PMID: 34097231.

59.- Hagag AA, El Frargy MS, Houdeeb HA. Therapeutic Value of Vitamin D as an Adjuvant Therapy in Neonates with Sepsis. *Infect Disord Drug Targets*. 2020;20(4):440-447. doi: 10.2174/1871526519666190626141859.

60.- Zhang F. Efficacy of cefotaxime combined with gamma globulins on C-reactive protein and procalcitonin in neonatal sepsis. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2020 May 16;66(2):172-176.

61.- Xu YB, Ouyang Y, Zhao D. Curative effects of vancomycin and cefotaxime combined with gamma globulin respectively in neonatal septicemia and their influences on PCT, CRP and hs-CRP. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Apr;24(8):4486-4494. doi: 10.26355/eurrev_202004_21031.

62.- Bernal, Doris Susana Delgado, et al. Sepsis neonatal y cuidados de enfermería en recién nacidos atendidos en hospitales de Ecuador. *RECIAMUD 6.1 (2022)*: DOI: 294-302.10.26820/

reciamuc/6.(1).enero.2022.294-302.44.- Sullivan BA, Hochheimer CJ, Chernyavskiy P, King WE, Fairchild KD. Impact of race on heart rate characteristics monitoring in very low birth weight infants. *Pediatr Res*. 2023 Aug;94(2):575-580. doi: 10.1038/s41390-023-02470-z.