

UNIFICAR LOS CRITERIOS DE SEPSIS NEONATAL TARDÍA: PROPUESTA DE UN ALGORITMO DE VIGILANCIA DIAGNÓSTICA

Alonso Zea-Vera^{1,a}, Christie G. Turin^{1,a}, Theresa J. Ochoa^{1,2,3,b}

RESUMEN

Las infecciones constituyen una de las principales causas de muerte en el periodo neonatal. El diagnóstico de sepsis neonatal representa un gran desafío ya que los recién nacidos presentan signos clínicos muy inespecíficos y los exámenes auxiliares tienen una baja sensibilidad. Con el objetivo de mejorar el diagnóstico correcto de esta patología proponemos un algoritmo de vigilancia diagnóstica para sepsis neonatal tardía en el Perú y países de la región. El algoritmo permite clasificar a los episodios como sepsis confirmada, probable o posible, y sobre todo busca identificar aquellos episodios que no corresponden a sepsis, evitando calificar otras patologías como "sepsis". Un mejor diagnóstico permitiría tener tasas más reales de sepsis neonatal, mejorar el uso de antibióticos y evitar sus efectos negativos en el recién nacido, así como una visión más exacta de su impacto en la salud pública.

Palabras clave: Sepsis; Recién nacido; Algoritmos; Diagnóstico; Mortalidad neonatal (fuente: BIREME).

UNIFYING CRITERIA FOR LATE NEONATAL SEPSIS: PROPOSAL FOR AN ALGORITHM OF DIAGNOSTIC SURVEILLANCE

ABSTRACT

Infections are a major cause of death in neonates. Diagnosis of neonatal sepsis is a major challenge because newborns have very nonspecific clinical signs and auxiliary tests have low sensitivity. In order to improve the correct diagnosis of this condition, we propose an algorithm of diagnostic surveillance for late neonatal sepsis in Peru and countries of the region. The algorithm classifies the episodes as confirmed, probable or possible sepsis, and especially seeks to identify those episodes that do not correspond to sepsis, preventing other diseases to be qualified as "sepsis". Better diagnostics will enable more realistic rates of neonatal sepsis, improve the use of antibiotics and avoid their negative effects on newborns, as well as provide a more accurate view of their impact on public health.

Key words: Sepsis; Infant, newborn; Algorithms; Diagnosis; Neonatal mortality (source: MeSH NLM).

IMPACTO DE LA SEPSIS NEONATAL EN LA SALUD PÚBLICA

El cuarto objetivo de desarrollo del milenio busca reducir en dos terceras partes la mortalidad en niños menores de 5 años entre 1990 y el 2015⁽¹⁾. Al año mueren 7,6 millones de niños menores de 5 años en todo el mundo, el 40,3% de estos (3,1 millones) son neonatos⁽²⁾. Si bien se ha logrado un gran progreso en reducir la mortalidad en el periodo posnatal, la reducción en muertes neonatales ha sido más lenta. Por lo tanto, es crucial acelerar la disminución de la

mortalidad neonatal, ya que si las tendencias actuales persisten, no se podrá cumplir con los nuevos objetivos al 2028⁽³⁾.

El 98% de las muertes neonatales ocurren en países en desarrollo⁽⁴⁾. La prematuridad, las complicaciones asociadas al parto y las infecciones son las principales causas de mortalidad neonatal. En conjunto, estas tres causas representan el 71% de todas las muertes en el periodo neonatal y 28,7% de todas las muertes en menores de 5 años⁽²⁾. En estos países, las infecciones son responsables entre el 8 y 80% de todas las causas de muerte neonatal, y hasta del 42% de las causas de

¹ Instituto de Medicina Tropical "Alexander von Humboldt", Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Departamento de Pediatría, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

³ Center for Infectious Diseases, School of Public Health, University of Texas. Texas, EE. UU.

^a Médico cirujano. ^b Médico infectólogo pediatra.

Recibido: 04-02-14 Aprobado: 28-05-14

muerte en la primera semana de vida ⁽⁵⁾. La incidencia de sepsis neonatal en países en desarrollo varía entre 49 y 170 por cada 1000 nacimientos vivos ⁽⁵⁾.

En América Latina y el Caribe las muertes neonatales representan más de la mitad (52%) de todas las muertes en menores de 5 años ⁽⁴⁾. En el Perú, 64% de las muertes infantiles ocurren en el primer mes de vida ⁽⁴⁾; debido a las infecciones, que son la segunda causa más frecuente de mortalidad neonatal en el país ⁽⁶⁾.

A pesar de que el uso de antibióticos y el manejo avanzado en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCI) ha disminuido de manera significativa la mortalidad por sepsis neonatal, se ha observado que los niños que la contraen presentan mayor retraso del desarrollo motor y cognitivo ⁽⁷⁾. Por ello, es importante establecer adecuados protocolos de diagnóstico y tratamiento, con el fin de disminuir las consecuencias a largo plazo de esta enfermedad.

OBSTÁCULOS EN EL DIAGNÓSTICO DE SEPSIS NEONATAL

Uno de los mayores retos del manejo de la sepsis neonatal es hacer un diagnóstico correcto. A diferencia de pacientes mayores, los recién nacidos presentan signos clínicos de infección inespecíficos. Muchas de las complicaciones de la prematuridad, como el síndrome de dificultad respiratoria o las malformaciones cardíacas congénitas, pueden presentarse de forma similar a la sepsis neonatal y, en ocasiones, son indiferenciables clínicamente ⁽⁷⁾.

La utilidad de pruebas de laboratorio como el hemograma y la proteína C reactiva (PCR) también es limitada. Si bien algunos parámetros como la neutropenia o un alto índice de neutrófilos inmaduros/totales aumentan la posibilidad de infección, la sensibilidad de estas pruebas es baja ⁽⁸⁾. La PCR ha demostrado tener un alto valor predictivo negativo, por lo que su uso ha sido propuesto en el manejo de sepsis para limitar el tiempo de duración de cobertura antibiótica ^(9,10). Sin embargo, esta prueba varía dependiendo de factores como ruptura prematura de membranas, uso de esteroides antenatales, y edad gestacional, limitando su uso ⁽⁸⁾. Por esto, en el diagnóstico de sepsis neonatal se sugiere utilizar una combinación de pruebas auxiliares en lugar de un solo parámetro. Igualmente, por la baja sensibilidad de las pruebas clásicas, se ha propuesto el uso de nuevos marcadores inflamatorios como procalcitonina, perfiles de citoquinas, citometría de flujo o angiopoyetina para hacer el diagnóstico ^(8,11). Lamentablemente, muchas de estas pruebas no se encuentran disponibles en nuestro medio, o son muy costosas.

El hemocultivo es el “estándar de oro” en el diagnóstico de sepsis neonatal, dado que confirma la presencia de patógenos en la sangre. Sin embargo, la tasa de positividad de esta prueba es baja. El volumen recomendado de sangre para un hemocultivo en neonatos es de 1 mL. Usando este volumen la sensibilidad de esta prueba es de solo 30-40%. Si se usan 3 mL la sensibilidad sube hasta 70-80% ⁽¹²⁾. Lamentablemente, en la práctica, el volumen inoculado promedio es menor a 0,5 mL ⁽¹³⁾, dado que es difícil tomar mayores volúmenes por el tamaño/peso del recién nacido y por la inestabilidad hemodinámica que pueden presentar como complicación del episodio de sepsis. Utilizar hemocultivos seriados tampoco parece solucionar completamente el problema ⁽¹⁴⁾, aunque es recomendable.

Recientemente se ha evaluado el uso de la reacción en cadena de polimerasa para mejorar el diagnóstico de sepsis neonatal. La ventaja de este método es el poco volumen sanguíneo que requiere ⁽¹⁵⁾, además de la posibilidad de identificar al patógeno aun después de que el paciente haya recibido antibióticos. Sin embargo, el beneficio de esta prueba aún se encuentra en estudio. Localmente no es una prueba disponible en los laboratorios clínicos.

Todo esto crea una gran incertidumbre en los médicos tratantes. En ocasiones, por temor a un deterioro del paciente, se decide clasificar de “sepsis” a un episodio e iniciar antibióticos sin tener un diagnóstico claro. Si bien esto es aceptable inicialmente por la alta vulnerabilidad de estos pacientes “inmunodeficientes”, cada sospecha de sepsis debe ser evaluada para definir qué tan sólido es el diagnóstico y decidir por la continuación o suspensión de los antibióticos administrados. El uso de antibióticos de amplio espectro y el tratamiento prologando se ha visto asociado a mayor resistencia antibiótica en las UCI neonatales ⁽¹⁶⁾. Adicionalmente, se ha encontrado asociación entre el uso indiscriminado de antibióticos y efectos adversos en el neonato como candidiasis invasiva, enterocolitis necrotizante y muerte ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE INFECCIONES NEONATALES

Es imperativo conocer las tasas reales de infección en las UCI neonatales e identificar los factores de riesgo de infección para diseñar adecuados programas de intervención y evaluar el impacto de estos programas en sepsis neonatal. Los sistemas de vigilancia epidemiológica son clave para la disminución de las infecciones neonatales y los costos asociados. Estos sistemas permiten comparar los datos obtenidos a lo largo de los años y en distintas regiones o instituciones,

de manera que se puedan identificar aquellos con mayores deficiencias y priorizar recursos ^(5,20).

Una de las principales barreras para la implementación de un sistema de vigilancia epidemiológica adecuado en infecciones neonatales es la dificultad del diagnóstico. Estos sistemas deben ser consistentes, esto quiere decir que las definiciones de sepsis deben ser reproducibles ⁽²⁰⁾. Actualmente esto no sucede en Perú y en muchos otros países de la región. Al no existir un consenso en el diagnóstico de sepsis neonatal, la definición de esta enfermedad varía considerablemente entre instituciones e inclusive entre médicos de la misma institución. Esto evita que se tengan datos confiables, reales y comparables de la incidencia de sepsis neonatal en el país. Otros factores importantes para el éxito de la vigilancia epidemiológica son la simplicidad y aceptabilidad del sistema, de manera que se minimice la carga de trabajo y se favorezca la participación del equipo ⁽²⁰⁾. Se requiere de un método sencillo que pueda ser implementado fácilmente en el ámbito local, así como se debe tomar en cuenta las características específicas de los medios donde será aplicado.

CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE SEPSIS NEONATAL

Con el objetivo de lograr un diagnóstico preciso de sepsis neonatal se han publicado diversos criterios diagnósticos. Inicialmente, los criterios se basaron en las definiciones de sepsis en el adulto de Bone *et al.*, quien definió sepsis como la presencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) más un foco infeccioso ⁽²¹⁾. Esta definición ha sido adaptada a la población pediátrica y neonatal por diversos autores ^(22,23). Sin embargo, la utilidad de estas definiciones ha sido cuestionada ⁽²⁴⁾.

En el recién nacido la sepsis neonatal se divide en dos grupos según la edad de presentación: *sepsis neonatal temprana*, que ocurre dentro de las primeras 72 h de vida y es causada por transmisión vertical, y donde *Streptococcus* del grupo B, *Escherichia coli*, *Klebsiella* y *Listeria* son los microorganismos principalmente involucrados. La *sepsis neonatal* tardía que ocurre luego de las 72 h de vida, y se debe principalmente a patógenos adquiridos en el periodo posnatal, principalmente cocos Gram positivos y *Klebsiella* ⁽⁸⁾. Algunos autores han considerado otros puntos de corte para el inicio de sepsis tardía, tales como las 48 h o 1 semana de vida. Sin embargo, la mayoría de estudios epidemiológicos y ensayos clínicos recientes alrededor del mundo la definen como aquella infección que ocurre a partir de las 72 h de vida ^(7,25,26). En países en vías de desarrollo, es infrecuente encontrar *Streptococcus*

del grupo B como causa de sepsis neonatal; en estos países predominan las infecciones por Gram negativos.

Debido a la dificultad de aislar un patógeno en neonatos Haque *et al.* han propuesto definiciones de sepsis neonatal tardía basándose en variables clínicas y de laboratorio (Tabla 1) ⁽²⁷⁾. Los episodios en los que hay signos clínicos de infección y un hemocultivo positivo son catalogados como *sepsis confirmada*. Aquellos casos en los que no se logra aislar un patógeno, pero existe una sepsis clínica son clasificados de acuerdo a las variables de laboratorio. Si el paciente tiene, al menos, dos resultados de laboratorio alterados se considera una *sepsis probable*, lo que indica una alta sospecha de sepsis y que, posiblemente, la falta de aislamiento del germen se debe a la baja sensibilidad del hemocultivo. Si el paciente no cumple los criterios anteriores, pero tiene un resultado de proteína C reactiva (PCR) mayor a 10 mg/dL se clasifica como una *sepsis posible*, lo que indica un menor grado de certeza, es decir, que hay una incertidumbre en el diagnóstico, sin embargo, este tampoco puede ser descartado. Cualquier episodio que no cumpla estos criterios es considerado como sepsis descartada ⁽²⁷⁾. La sepsis probable y la sepsis posible han sido agrupadas bajo el nombre de "sepsis definida clínicamente" o "sepsis presuntiva". Sin embargo, consideramos que mantener ambas definiciones (probable y posible) permite tener una definición final más real, con gradientes de certeza y, por tanto, una mejor vigilancia epidemiológica.

Tabla 1. Variables clínicas y de laboratorio usadas para el diagnóstico de sepsis en recién nacidos*

Variables
Variable clínica
Inestabilidad de temperatura
Frecuencia cardíaca > 1DS por encima de lo normal para la edad (≥180 latidos/min, ≤100 latidos/min)
Frecuencia respiratoria (>60 respiraciones/min) más quejido o desaturación
Letargia o alteración del estado mental
Intolerancia a la glucosa (glucosa en sangre > 10mmol/L)
Intolerancia alimentaria
Variable hemodinámica
Presión arterial 2DS por debajo de lo normal para la edad
Presión sistólica < 50 mm Hg (recién nacido día 1)
Presión sistólica < 65 mm Hg (infantes ≤ 1 mes)
Variable de perfusión tisular
Llenado capilar > 3 segundos
Lactato en plasma > 3 mmol/L
Variable inflamatoria
Leucocitosis (Leucocitos > 34 000 x 10 ⁹ /L)
Leucopenia (Leucocitos < 5000 x 10 ⁹ /L)
Neutrófilos inmaduros > 10% **
Tasa de neutrófilos inmaduros/totales > 0,2 †
Trombocitopenia < 100 000 x 10 ⁹ /L
Proteína C-reactiva (PCR) >10 mg/dL o >2DS por encima del valor normal ‡
Procalcitonina > 8,1 mg/dL o 2DS por encima del valor normal

*Modificado de Haque KN, 2005 (23); **neutrófilos inmaduros: metamielocitos, mielocitos y abastionados; † neutrófilos inmaduros/totales: (metamielocitos, mielocitos y abastionados)/neutrófilos totales; ‡ Notar que las unidades están en mg/dL, no mg/L, se debe hacer la conversión; DS: desviación estándar.

Staphylococcus coagulasa negativo (CoNS) o *Staphylococcus* no-aureus son la principal causa de sepsis neonatal tardía (7,8). Sin embargo, estos patógenos pertenecen a la flora normal de la piel y son un contaminante frecuente de los hemocultivos. Diferenciar una verdadera infección de una contaminación puede ser difícil, sobre todo en este grupo etario, por lo que se han publicado diversos criterios para definir sepsis en caso de aislar este patógeno en el hemocultivo (28). Para considerar un episodio como sepsis confirmada es necesario aislar el mismo CoNS en dos hemocultivos o en un hemocultivo y un cultivo de un sitio normalmente estéril (líquido cefalorraquídeo, líquido articular, líquido pleural, etc.), o en un hemocultivo y adicionalmente tener una PCR elevada. En caso de no cumplirse estos criterios, si el paciente recibió terapia antiestafilocócica por más de 5 días, se considera una sepsis probable. Esto último basado en las definiciones y recomendaciones de la red de investigación neonatal del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NICHD Neonatal Research Network) (14).

PROPUESTA DE UN ALGORITMO DE VIGILANCIA DIAGNÓSTICA

Con el objetivo de facilitar el diagnóstico final de esta enfermedad y homogenizar su definición proponemos un algoritmo diagnóstico para sepsis neonatal tardía en el Perú y países de la región (Figura 1). En la elaboración de este algoritmo se buscó especialmente que sirva para identificar aquellos episodios que no corresponden a sepsis, de manera que el diagnóstico sea más específico, evitando calificar otras enfermedades como "sepsis". El formato de algoritmo permite que su uso sea rápido y sencillo, simplificando su implementación. Cabe mencionar que el objetivo de este algoritmo es que sea una herramienta de utilidad para consideraciones estadísticas y de vigilancia, no es un algoritmo de manejo del paciente con sospecha de sepsis.

El algoritmo está diseñado para ser utilizado de forma retrospectiva luego de cada sospecha de sepsis. Estas

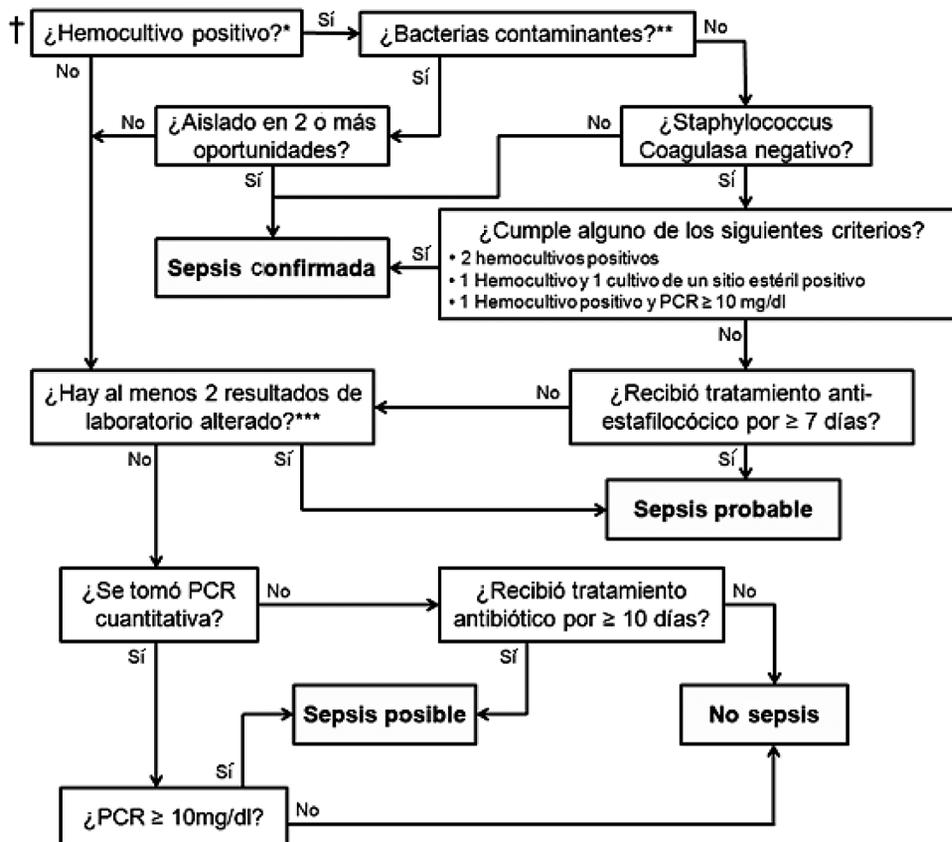


Figura 1. Algoritmo para definición de sepsis neonatal

†Inicio del algoritmo: se inicia luego de identificada una sospecha de sepsis, por presentación clínica o hallazgos de laboratorio.

* En caso no se haya tomado hemocultivo se considerará como hemocultivo negativo y se proseguirá con el algoritmo para terminar si se trata de un episodio de sepsis probable o posible.

** Se consideran bacterias contaminantes: *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Penicillium* o Difteroides

***Para este criterio se considera cualquiera de los siguientes resultados: lactato en plasma > 3 mmol/L, leucocitos > 34 000 x 10⁹/L, leucocitos < 5000 x 10⁹/L, neutrófilos inmaduros > 10%, relación de neutrófilos inmaduros/totales > 0,2, trombocitopenia < 100 000 x 10⁹/L, proteína C-reactiva (PCR) > 10 mg/dL y procalcitonina > 8,1 mg/dL o 2 DS por encima del valor normal.

sospechas se refieren a episodios en los que el neonato presenta signos clínicos de sepsis o, en ocasiones, alteraciones de laboratorio sugerentes de sepsis en los que generalmente se decide iniciar antibióticos. Se inicia evaluando los signos clínicos compatibles con sepsis. Se procede con la revisión del resultado del hemocultivo buscando definir los episodios de sepsis confirmada. Si no cumple criterios para esto, se analizan los resultados de laboratorio y se evalúa el tiempo de terapia antibiótica recibida para definir el grado de certeza del diagnóstico y clasificarlo como sepsis probable o posible. Finalmente, los episodios que no cumplen criterios para estas categorías son considerados sepsis descartadas.

Este algoritmo se elaboró con base en los criterios de Haque ⁽²⁷⁾ y los criterios para definir sepsis en caso de aislar un *Staphylococcus coagulasa negativo* ^(14,15). Además, se hicieron algunas modificaciones para adaptarlas a nuestro medio. La PCR cuantitativa es muy importante en las definiciones de Haque ⁽⁸⁾, sin embargo, muchas de las UCI neonatales en Perú no tienen acceso a esta prueba, solo cuentan con PCR cualitativa o los pacientes no tienen los recursos para pagarla. Si esta prueba no se encuentra disponible se ha considerado el uso de antibióticos sistémicos por más de 10 días (tiempo mínimo sugerido para el tratamiento de sepsis neonatal) como un criterio de sepsis posible ya que indica una alta sospecha por parte del equipo tratante. Otra modificación fue aumentar a 7 días (en lugar de 5) ⁽²⁹⁾ el tiempo de terapia antiestafilocócica requerido para clasificar como sepsis probable a una infección por *Staphylococcus coagulasa negativo*. Esto fue debido al elevado uso de antibióticos y por tiempos más prolongados en las UCI neonatales en nuestro país. Si bien el tiempo de cobertura antibiótica podría ser considerado un criterio arbitrario, su importancia radica en la falta de disponibilidad de pruebas de laboratorio indispensables para la definición final de esta enfermedad y la demora en suspender antibióticos en nuestro medio cuando la sospecha no corresponde a un caso de sepsis. Este algoritmo no busca reemplazar el criterio del neonatólogo sino servir como una herramienta para homogenizar criterios. Si existe otro diagnóstico que explique mejor el cuadro que presenta el paciente, se puede modificar el diagnóstico final del algoritmo.

Este algoritmo ha sido utilizado a la fecha en más de 150 sospechas de sepsis, como parte de un ensayo clínico que se está llevando a cabo en recién nacido prematuros

en tres UCI neonatales de Lima. Cada caso fue discutido con el equipo de médicos tratantes y se ha observado que su aplicación es sencilla, habiendo permitido homogenizar las definiciones de sepsis neonatal en las tres sedes. De todas las sospechas evaluadas, se encontró que 56% no correspondían a un episodio de sepsis neonatal. De los episodios que fueron clasificados como sepsis, 36% resultaron sepsis confirmada, 54% sepsis probable y 10% sepsis posible. Llama la atención que más de la mitad de los episodios inicialmente calificados como "sepsis" no hayan cumplido criterios luego de la evaluación retrospectiva. Sin embargo, esto es similar a lo que ha ocurrido en otros países al implementar protocolos de diagnóstico en sepsis neonatal ⁽³⁰⁾.

CONCLUSIONES

Dado que la sensibilidad del hemocultivo es baja para confirmar los casos de sospecha de sepsis neonatal proponemos el uso de este algoritmo diagnóstico. Su uso permitirá facilitar la clasificación de los casos de sepsis neonatal, diferenciarlos de enfermedades con presentaciones clínicas similares y homogenizar el diagnóstico de sepsis entre diferentes instituciones. Sin embargo, cabe recalcar que este es un algoritmo de evaluación retrospectiva de los casos y no busca reemplazar el criterio clínico del médico tratante, por lo que cada caso debe ser individualizado.

El uso de este algoritmo diagnóstico permitirá tener tasas más reales de sepsis neonatal y, por lo tanto, una visión más exacta del impacto de esta enfermedad en nuestro medio y otros países de la región. Esto permitirá evaluar los factores que puedan estar favoreciendo el desarrollo de sepsis en las diferentes instituciones (uso inapropiado de antibióticos, falta de personal, personal poco capacitado, falta de cumplimiento de las medidas de bioseguridad, realización inadecuada de procedimientos invasivos, etc.) y plantear estrategias para corregir estas deficiencias y mejorar la calidad de atención a nuestros pacientes.

Conflictos de interés: los autores de este manuscrito declaran no tener ninguna relación económica o institucional relevante a los resultados de este estudio.

Fuentes de financiamiento: National Institute of Child Health & Human Development (5R01HD067694), USA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. United Nations. *The Millennium Development Goals Report 2013*. New York: MDGs; 2013.
2. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, *et al*. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012 Jun 9;379(9832):2151-61. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60560-1.
3. UNICEF. *Committing to Child Survival: A Promise Renewed – Progress Report 2013*. New York: UNICEF; 2013.
4. UNICEF. *Levels and trends in child mortality. Report 2013*. New York: UNICEF; 2013.
5. Thaver D, Zaidi AK. *Burden of neonatal infections in developing countries: a review of evidence from community-based studies*. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Jan;28(1 Suppl):S3-9. doi: 10.1097/INE.0b013e3181958755.
6. Perú, Ministerio de Salud, Dirección General de Epidemiología. *Vigilancia Epidemiológica de la Mortalidad Fetal y Neonatal en el Perú, 2013 (SE 1-16)*. *Bol Epidemiol (Lima)*. 2013;22(16):302-5.
7. Shane AL, Stoll BJ. *Neonatal sepsis: Progress towards improved outcomes*. *J Infect*. 2014 Jan;68 Suppl 1:S24-32. doi: 10.1016/j.jinf.2013.09.011.
8. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. *Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis*. *Pediatr Clin North Am*. 2013 Apr;60(2):367-89. doi: 10.1016/j.pcl.2012.12.003.
9. Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. *Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection*. *Pediatrics*. 1998 Oct;102(4):E41.
10. Hengst JM. *The role of C-reactive protein in the evaluation and management of infants with suspected sepsis*. *Adv Neonatal Care*. 2003 Feb;3(1):3-13.
11. Mussap M, Cibecchini F, Noto A, Fanos V. *In search of biomarkers for diagnosing and managing neonatal sepsis: the role of angiopoietins*. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013 Oct;26 Suppl 2:24-6. doi: 10.3109/14767058.2013.830411.
12. Fischer JE, Bachmann LM, Jaeschke R. *A readers' guide to the interpretation of diagnostic test properties: clinical example of sepsis*. *Intensive Care Med*. 2003 Jul;29(7):1043-51.
13. Brown DR, Kutler D, Rai B, Chan T, Cohen M. *Bacterial concentration and blood volume required for a positive blood culture*. *J Perinatol*. 1995 Mar-Apr;15(2):157-9.
14. Wiswell TE, Hachey WE. *Multiple site blood cultures in the initial evaluation for neonatal sepsis during the first week of life*. *Pediatr Infect Dis J*. 1991 May;10(5):365-9.
15. Kasper DC, Altiok I, Mechtler TP, Böhm J, Straub J, Langgartner M, *et al*. *Molecular detection of late-onset neonatal sepsis in premature infants using small blood volumes: proof-of-concept*. *Neonatology*. 2013;103(4):268-73. doi: 10.1159/000346365.
16. Tripathi N, Cotten CM, Smith PB. *Antibiotic use and misuse in the neonatal intensive care unit*. *Clin Perinatol*. 2012 Mar;39(1):61-8. doi: 10.1016/j.clp.2011.12.003.
17. Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. *Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis*. *J Pediatr*. 2011 Sep;159(3):392-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.02.035.
18. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sánchez PJ, *et al*. *Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants*. *Pediatrics*. 2009 Jan;123(1):58-66. doi: 10.1542/peds.2007-3423.
19. Cotten CM, McDonald S, Stoll B, Goldberg RN, Poole K, Benjamin DK Jr, *et al*. *The association of third-generation cephalosporin use and invasive candidiasis in extremely low birth-weight infants*. *Pediatrics*. 2006 Aug;118(2):717-22.
20. Gray JW. *Surveillance of infection in neonatal intensive care units*. *Early Hum Dev*. 2007 Mar;83(3):157-63.
21. Bone RC. *Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome)*. *JAMA*. 1992 Dec 23-30;268(24):3452-5.
22. Hayden WR. *Sepsis terminology in pediatrics*. *J Pediatr*. 1994 Apr;124(4):657-8.
23. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. *International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics*. *Pediatr Crit Care Med*. 2005 Jan;6(1):2-8.
24. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. *Performance of the definitions of the systemic inflammatory response syndrome and sepsis in neonates*. *J Perinat Med*. 2012 Sep;40(5):587-90.
25. Ramasamy S, Biswal N, Bethou A, Mathai B. *Comparison of two empiric antibiotic regimens in late onset neonatal sepsis—a randomized controlled trial*. *J Trop Pediatr*. 2014 Feb;60(1):83-6. doi: 10.1093/tropej/fmt080.
26. Tsai MH, Chu SM, Lee CW, Hsu JF, Huang HR, Chiang MC, *et al*. *Recurrent late-onset sepsis in the neonatal intensive care unit: incidence, clinical characteristics and risk factors*. *Clin Microbiol Infect*. 2014 May 2. doi: 10.1111/1469-0691.12661. [Epub ahead of print]
27. Haque KN. *Definitions of bloodstream infection in the newborn*. *Pediatr Crit Care Med*. 2005 May;6(3 Suppl):S45-9.
28. Marchant EA, Boyce GK, Sadarangani M, Lavoie PM. *Neonatal sepsis due to coagulase-negative staphylococci*. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:586076. doi: 10.1155/2013/586076.
29. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, *et al*. *Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network*. *Pediatrics*. 2002 Aug;110(2 Pt 1):285-91.
30. Guedes Pinto MC, Bueno AC, Vieira AA. *Implementation of a protocol proposed by the Brazilian National Health Surveillance Agency for antibiotic use in very low birth weight infants*. *J Pediatr (Rio J)*. 2013 Sep-Oct;89(5):450-5. doi: 10.1016/j.jpmed.2013.01.009.

Correspondencia: Theresa J Ochoa
 Dirección: Universidad Peruana Cayetano Heredia. Av. Honorio Delgado 430, San Martín de Porras, Lima 33, Perú
 Teléfono: 51-1-319-0000 ext 2715; Fax 51-1-482-3404
 Correo electrónico: theresa.j.ochoa@uth.tmc.edu