



Artículo de Revisión

Sepsis neonatal: Diagnóstico y tratamiento

Neonatal sepsis: Diagnosis and treatment

DOI

<https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2023.161.1714>

Amalia Vega-Fernández^{1,a}, Betty Zevallos-Vargas^{1,b}

RESUMEN

Introducción: La sepsis neonatal es causa importante de morbilidad y mortalidad. La OMS reporta que anualmente mueren 2,4 millones de bebés durante el primer mes de vida, siendo la sepsis neonatal una de las principales causas. El objetivo es actualizar en el diagnóstico y tratamiento de la sepsis neonatal. En esta investigación se realizó una revisión de la literatura para sintetizar hallazgos relevantes sobre sepsis neonatal, que se define como afección sistémica, caracterizada por cambios hemodinámicos y otras manifestaciones clínicas, como respuesta desregulada a la infección. La sepsis neonatal precoz se relaciona con factores de riesgo maternos y los microorganismos causantes son del tracto genitourinario materno, mientras que la tardía es causada por gérmenes intrahospitalarios, en neonatos con estancia hospitalaria prolongada y sometidos a procedimientos invasivos. Los signos y síntomas de sepsis neonatal son inespecíficos, lo que hace difícil su diagnóstico, se recomienda identificar factores de riesgo y evaluación clínica minuciosa. Los establecimientos de salud deben realizar vigilancia epidemiológica de gérmenes más frecuentes y sensibilidad antibiótica, para garantizar tratamiento antibiótico adecuado.

Palabras Clave: sepsis neonatal, recién nacido, meningitis, bacteriuria (Fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Background: Neonatal sepsis is a major cause of morbidity and mortality. The WHO reports that 2.4 million babies die annually during the first month of life, with neonatal sepsis being one of the main causes. The objective is to update the diagnosis and treatment of neonatal sepsis. In this research, a review of the literature was carried out to synthesize relevant findings on neonatal sepsis, which is defined as a systemic condition, characterized by hemodynamic changes and other clinical manifestations, as a deregulated response to infection. Early-onset neonatal sepsis is related to maternal risk factors and the causative microorganisms are from the maternal genitourinary tract, while late-onset sepsis is caused by nosocomial germs, in neonates with prolonged hospital stay and subjected to invasive procedures. The signs and symptoms of neonatal sepsis are nonspecific, which makes its diagnosis difficult, it is recommended to identify risk factors and a thorough clinical evaluation. Health establishments must carry out epidemiological surveillance of the most frequent germs and antibiotic sensitivity, to guarantee adequate antibiotic treatment.

Keywords: neonatal sepsis, infant, newborn, meningitis, bacteriuria. (Source: DeCS-BIREME).

FILIACIÓN

1. Escuela de Medicina, Universidad César Vallejo, Trujillo, Perú
- a. Doctora en Educación, Maestra en Docencia Universitaria, Médico neonatólogo.
- b. Maestra en Gestión de los Servicios de Salud, Médico neonatólogo.

ORCID

1. Amalia Guadalupe Vega-Fernández / [0000-0002-0274-7437](https://orcid.org/0000-0002-0274-7437)
2. Betty María Zevallos-Vargas / [0000-0002-6509-4453](https://orcid.org/0000-0002-6509-4453)

CORRESPONDENCIA

Amalia Guadalupe Vega-Fernández
Dirección: Av. Larco 1770- Urbanización San Andrés 5ta etapa- Víctor Larco Herrera - Trujillo - La Libertad- Perú.

EMAIL

avegaf@ucv.edu.pe

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores niegan conflictos de interés.

FINANCIAMIENTO

Autofinanciamiento

CONTRIBUCIONES DE AUTORÍA

A.G.V.F. (D.A.L.F: conceptualizó, diseñó la metodología, condujo la investigación, analizó los datos, redactó el borrador inicial, redactó y revisó la versión final)

B.M.Z.V. (D.R.C: conceptualizó, diseñó la metodología, condujo la investigación, analizó los datos, redactó el borrador inicial, redactó y revisó la versión final).

REVISIÓN DE PARES

Recibido: 23/10/2022
Aceptado: 12/03/2023

COMO CITAR

Vega-Fernández AG, Zevallos-Vargas BM. Sepsis neonatal: Diagnóstico y tratamiento. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 6 de junio de 2023 [citado 13 de octubre de 2023];16(1). DOI: [10.35434/rcmhnaaa.2023.161.1714](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2023.161.1714)



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.
Versión Impresa: ISSN: 2225-5109
Versión Electrónica: ISSN: 2227-4731
Cross Ref. DOI: 10.35434/rcmhnaaa
OJS: <https://cmhnaaa.org.pe/ojs>

INTRODUCCIÓN

La sepsis neonatal representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. La OMS reporta que, a nivel mundial murieron 2,4 millones de bebés durante el primer mes de vida en el año 2019, siendo una de las causas más frecuentes las infecciones^[1].

Los profesionales de la salud a cargo del cuidado neonatal deben siempre estar alertas para sospechar el diagnóstico de sepsis e iniciar el tratamiento adecuado y oportuno, cuidando de no tratar innecesariamente cuando la posibilidad de sepsis es remota.

Debido a los signos y síntomas clínicos inespecíficos es difícil hacer el diagnóstico de sepsis neonatal, por lo que es necesario una historia clínica materna y perinatal minuciosa, identificar los factores de riesgo y realizar estudios de laboratorio que ayuden al diagnóstico^[2]. Por otro lado, justamente por su cuadro clínico inespecífico, muchas otras patologías neonatales podrían simular una sepsis y se deben tener en cuenta para realizar un diagnóstico diferencial^[2].

El diagnóstico de sepsis es complicado, lo que predispone al uso excesivo de antibióticos, hospitalizaciones innecesarias, resistencia a los antibióticos, separación de la madre y su hijo, disminución de la lactancia materna exclusiva y expone al neonato a infecciones intrahospitalarias.

Este artículo de revisión tiene como objetivo presentar la evidencia actual sobre la etiología, factores de riesgo, diagnóstico y manejo de la sepsis neonatal.

En esta investigación se realizó una revisión de la literatura para sintetizar hallazgos relevantes sobre la sepsis neonatal. Se consultaron las bases de datos electrónicas Scopus, Science Direct, Pubmed y Clinical Key, utilizando como palabras clave: “sepsis, neonatal”, “infant, newborn”, “neonatal early-onset sepsis”, “neonatal late-onset sepsis”, “Urinary Tract Infections in newborns”. Se incluyeron artículos publicados entre los años 2016 a 2022, en inglés y en español, los que fueron revisados y seleccionados de acuerdo al objetivo del estudio.

TEXTO DE REVISIÓN

Definición

La sepsis neonatal es una afección sistémica de origen bacteriano, viral o fúngico, caracterizado por cambios hemodinámicos y otras manifestaciones clínicas, como respuesta desregulada a la infección en los primeros 28 días de nacido o 44 semanas de edad postnatal en los recién nacidos prematuros^[2-4].

De acuerdo al tiempo del inicio de los síntomas la sepsis se clasifica en: a) Sepsis neonatal precoz (SNP) es la que se presenta antes de las 72 horas de nacido, se transmite en el parto y se considera de transmisión vertical. b) Sepsis neonatal tardía (SNT) se presenta a las 72 horas o más de nacido y es de transmisión horizontal, se atribuye a organismos adquiridos del ambiente hospitalario o de la comunidad^[2,4-7].

Etiología

La etiología de la sepsis neonatal varía según la presentación, precoz o tardía. En los países de altos ingresos los microorganismos predominantes son las bacterias grampositivas, tanto en la sepsis precoz como en la tardía^[8]. Sin embargo, en los países de bajos ingresos predominan los gérmenes gramnegativos y esto está en relación a las condiciones sanitarias de los países^[8].

La SNP es causada por microorganismos del tracto genitourinario de la madre, se adquiere en el parto, antes o durante el parto, ya sea por transmisión transplacentaria, por el ascenso de gérmenes a través de la vagina o por diseminación hematogena en madres con bacteremia o viremia. Además, el neonato puede infectarse durante su paso por el canal del parto^[4]. La Red Americana de Neonatología reporta que la SNP es causada por microorganismos grampositivos (62%) siendo el más frecuente *Streptococcus agalactiae*. Y microorganismos gramnegativos (37%), con *Escherichia coli* como más frecuente^[2]. La infección por *Listeria* tiene alta mortalidad y se asocia con antecedentes de líquido amniótico teñido de meconio en partos prematuros^[9].

La sociedad iberoamericana de neonatología (SIBEN) señala que Los patógenos más comunes son principalmente la *Escherichia Coli* y otros Gram negativos y el Estreptococo b hemolítico del grupo B^[10]. En un estudio realizado en un hospital público de México, se encontró que la incidencia de SNP fue de 4,7 eventos por 1.000 RN vivos. El 72% de las bacterias aisladas correspondió a bacilos gramnegativos, las más frecuentes *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*^[11].

La SNT ocurre en neonatos que requieren hospitalización prolongada y procedimientos invasivos, siendo los microorganismos más comunes los adquiridos en el ámbito hospitalario. En países desarrollados se reporta que 70%-79% de los microorganismos son grampositivos, siendo *Staphylococcus coagulasa* negativo (CONS) el más frecuente. Los microorganismos gramnegativos constituyen el 19%-25% del total, *Escherichia coli* es el más común. Los hongos se encuentran en el 5%-6% de los casos de sepsis neonatal tardía^[2,9]. La meningitis es más frecuente en la SNT que en la precoz, la sepsis o meningitis por *S. aureus* tiene una alta mortalidad (hasta un 25%). *Candida spp* (más comúnmente *C. albicans* y *C. parapsilosis*) son responsables de casi todas las infecciones fúngicas^[9].

En algunos casos, la SNT puede ser adquirida en la comunidad; los microorganismos más comunes son *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*^[2].

En un estudio realizado en diez países de África Subsahariana, se reportan 7 978 casos de sepsis neonatal, el 56% corresponden a microorganismos gramnegativos, como: *Klebsiella species* (39%), *Escherichia coli* (19,3%), *Enterobacter species* (5,9%) y otras bacterias gramnegativas y el 44,4% correspondió a bacterias grampositivas, siendo las más frecuentes el *Staphylococcus aureus* (58,7%), *Streptococcus agalactiae* (9,8%) y otros grampositivos^[13].

En un estudio realizado en Lima - Perú, en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL) del 2011 al 2012,

encontraron que la incidencia de sepsis neonatal confirmada fue de 4,1 por cada 1000 nacidos vivos y el germen aislado con mayor frecuencia fue *Staphylococcus* coagulasa negativo, seguido por el *Staphylococcus aureus*^[12].

Fisiopatología

El sistema inmunitario innato incluye el epitelio, citocinas, neutrófilos, monocitos, macrófagos, células dendríticas y el sistema del complemento. La piel y las membranas epiteliales de los tractos respiratorio y gastrointestinal proporcionan una barrera física para proteger contra la entrada de patógenos. El sistema inmunitario innato del neonato es inmaduro, lo que aumenta el riesgo de sepsis^[14].

Si la función de barrera local se ve comprometida, las células centinelas inmunitarias reconocen a los patógenos e inician una respuesta inmunológica. Este proceso se desarrolla mediante la activación de receptores tipo Toll. El lipopolisacárido (endotoxina) de las bacterias gramnegativas es el patrón molecular asociado a patógenos prototípico y un mediador clave de la inflamación sistémica^[15].

Durante la sepsis y el choque séptico se produce elevación de citocinas proinflamatorias, incluyendo interleucina, interferón gamma (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral alfa. La producción de citocinas proinflamatorias conduce a la activación de células endoteliales, incluida moléculas de adhesión celular que facilitan el reclutamiento de leucocitos y la diapédesis, activan el complemento y las cascadas de coagulación, con la generación de microtrombos. Posterior a la respuesta proinflamatoria a la infección, sigue una fase de inmunosupresión caracterizada por anergia, linfopenia e infecciones secundarias^[14,15].

El complemento es muy importante en la inmunidad innata temprana, facilita la muerte de bacterias mediante opsonización y actividad microbicida directa. Los neonatos, en particular los muy prematuros, presentan bajos niveles de proteínas del complemento entre el 10% al 80% de los niveles normales de los adultos lo que origina una disminución del reclutamiento celular, fagocitosis y lisis celular^[14].

La isquemia tisular ocurre debido a un desajuste entre el suministro de oxígeno y la demanda tisular. Además, la disfunción mitocondrial puede provocar una hipoxia citopática. La disfunción orgánica múltiple se asocia con un alto riesgo de muerte y coagulación intravascular diseminada, que se caracteriza por microtrombosis y hemorragia^[15].

El medio más importante de defensa celular innata temprana contra la invasión bacteriana en neonatos es el neutrófilo. Los neutrófilos neonatales presentan déficits cuantitativos y cualitativos en comparación con las células adultas. La neutropenia, disminución de la diapédesis y apoptosis tardía son tres aspectos de la función de los PMN con especial relevancia para la sepsis neonatal grave y el choque séptico^[14,15].

Epidemiología

En los últimos años los cuidados neonatales han avanzado mucho, pero a pesar de ello, la sepsis neonatal causa más de 400 000 muertes al año en el mundo. La SNP afecta de 0,5 a 1

por 1 000 recién nacidos en países de altos ingresos, con una mortalidad de 10- 15%. Sin embargo, la mortalidad por sepsis en países de bajos ingresos como África alcanza hasta el 39% de todas las muertes neonatales y la tasa de mortalidad neonatal es de 27 por 1 000 nacidos vivos. La SNT puede alcanzar una incidencia de 10 - 21% en recién nacidos de muy bajo peso y hasta 34 - 41% en prematuros de extremo bajo peso al nacer^[6,7,13].

En zonas como América Latina, la incidencia de sepsis es alta (2,2 a 8,6 por cada 1.000 recién nacidos vivos). En el Perú, la sepsis neonatal constituye la segunda causa de muerte neonatal (21,77%, 2016), luego de la prematuridad (28,47%). Según un estudio realizado en un hospital público en los años 2016 y 2017, la incidencia acumulada de sepsis temprana con cultivos positivo, es de 2,98 por cada 1000 nacidos vivos (2016) y 4,7 (2017)^[16]. Otro estudio reporta una incidencia de sepsis neonatal de 4,17 /1000 nacidos vivos^[12]. No se existen reporte a nivel nacional.

Factores de riesgo

Sepsis neonatal precoz:

La historia clínica materna nos brinda información importante acerca de la exposición a enfermedades infecciosas y los factores de riesgo obstétricos. La infección invasiva materna durante el parto o 24 horas antes o después del parto, como sepsis o pielonefritis, es un factor muy importante, la colonización materna por *Streptococcus agalactiae*, sin profilaxis antibiótica intraparto, aumenta en 25 veces el riesgo de SNP, la rotura de la membrana amniótica mayor a 18 horas, aumenta cuatro veces más probabilidades de tener una SNP, la fiebre intraparto mayor de 38°C, la presencia de corioamnionitis en la madre, la infección del tracto urinario en la madre sin tratamiento, especialmente durante el tercer trimestre de gestación y la labor de parto y en caso de gestación múltiple, infección sospechada o confirmada en el otro bebé^[2,9,17,18].

Sepsis neonatal tardía:

Los neonatos prematuros con hospitalizaciones prolongadas, están expuestos a organismos ambientales que pueden ser patógenos para aquellos con un sistema inmunológico inmaduro. La contaminación de las manos es la fuente más común de infecciones posnatales en los neonatos hospitalizados, por lo que se debe recalcar la importancia de la higiene de las manos, la alteración de barreras naturales: lesiones y laceraciones de la piel y las mucosas pueden ser una puerta de entrada para la invasión bacteriana, el uso prolongado de catéteres centrales, la nutrición parenteral, múltiples procedimientos invasivos, la ventilación mecánica prolongada, el uso prolongado de antibioticoterapia empírica para la SNP durante más de cinco días, altera la microbiota y aumenta la incidencia de SNT, especialmente en unidades con escaso uso de leche materna y prescripción excesiva de cefalosporinas de tercera generación, así mismo aumenta el riesgo de resistencia bacteriana^[2,4,9,17,19].

Cuadro clínico

Sepsis neonatal precoz:

Los signos clínicos en estadios iniciales no son específicos, e incluyen: dificultad respiratoria, taquipnea o apnea, alteración del comportamiento, respuesta o tono muscular, signos de encefalopatía, alteración de la alimentación,

intolerancia, vómitos, distensión abdominal, inestabilidad térmica, menos de 36 ° C o mayor a 37,8 ° C, llenado capilar lento, taquicardia o bradicardia. Se deben identificar los signos clínicos que se asocian con alta probabilidad de sepsis como dificultad respiratoria que inicia después de 4 horas del nacimiento, necesidad de ventilación mecánica en bebé de término, convulsiones y signos de choque^[2,4,5,9].

Sepsis neonatal tardía:

Suele ser de inicio súbito y no específico. Aumento de la dificultad respiratoria, desaturación, aumento del requerimiento de oxígeno y apnea, letargia, intolerancia a la alimentación, inestabilidad térmica, llenado capilar lento, hiperglicemia, acidosis láctica, cianosis y choque, los ruidos intestinales pueden estar disminuidos, debido a un íleo funcional como consecuencia de la sepsis. El llanto agudo, movimientos anormales, opistótonos y fontanela tensa son características tardías de la meningitis neonatal^[6,9].

Diagnóstico

El diagnóstico de sepsis neonatal es complicado, debido a que los síntomas clínicos, especialmente en la etapa inicial, son muy difíciles de diferenciar de otras afecciones. Un neonato con signos y síntomas de sepsis requiere una evaluación rápida, la identificación de los factores de riesgo y el inicio del tratamiento con antibióticos. Las pruebas negativas no deben descartar la sepsis. Sin embargo, si son positivos, pueden ser útiles para respaldar el diagnóstico^[9].

Los cultivos de sangre y líquido cefalorraquídeo se han considerado como el estándar de oro para el diagnóstico de sepsis, sin embargo, la tasa de positividad es bastante baja, se reporta el 26% de cultivos positivos y el 21% tiene sepsis clínica con probable infección^[10]. La baja positividad de los cultivos se justifica por el uso de antibióticos en las madres durante el parto, el volumen pequeño de la muestra de sangre y porque la bacteriemia en los neonatos es baja o intermitente^[3,20].

Diagnóstico diferencial

Signos o síntomas asociados a condiciones no infecciosas, como: dificultad respiratoria del recién nacido; taquipnea transitoria, enfermedad de membrana hialina, síndrome de aspiración de líquido amniótico meconial, cardiopatía descompensada. Deshidratación. Anomalías congénitas; cardiopatía congénita, disritmia, hiperplasia suprarrenal congénita, patología gastrointestinal, errores innatos del metabolismo. Letargia; trastornos metabólicos (hipoglucemia, hipocalcemia) asfisia perinatal, trauma. Convulsiones; hemorragia intraventricular.

Exámenes auxiliares

Para confirmar el diagnóstico y realizar el diagnóstico diferencial se debe solicitar:

- Hemocultivo y cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) cuando se sospecha meningitis. Debe utilizarse medios de cultivo pediátricos y tomar por lo menos 1ml de sangre, para lograr mejores tasas de positividad. El resultado puede tenerse a las 36 - 48 horas. Siempre se debe realizar la punción lumbar (PL) como parte del estudio de la SNT, los neonatos con infecciones localizadas muy manifiestas como neumonía o enterocolitis necrotizante (NEC) se les podría

exceptuar, así como los bebés en estado muy crítico y que no puedan tolerar el procedimiento^[2,9].

- Estudio de líquido cefalorraquídeo, la meningitis de inicio temprano es extremadamente infrecuente (0,01-0,02 / 1 000 nacidos vivos). Por lo tanto, en la SNP no debería realizarse la PL de rutina; sin embargo, debe considerarse en caso de signos clínicos que sugieran meningitis o un hemocultivo positivo. El recuento normal de leucocitos en el LCR de todos los neonatos no infectados es inferior a 10 células/mm³, y más del 95% tiene recuentos inferiores a 20 células/mm³. Sin embargo, los niveles más altos se registran en la primera semana. La proteína en el LCR suele estar elevada, aunque no siempre y el nivel de glucosa en el LCR (normalmente del 70 al 80% del nivel sérico) por lo general desciende significativamente con la meningitis bacteriana pero también puede permanecer normal^[9].
- Proteína C reactiva (PCR) > 10 mg/l, tiene un mejor valor predictivo negativo. Se eleva como respuesta a un proceso inflamatorio entre las 12 a 24 horas, con un pico a las 48 horas después del inicio de la infección. La PCR puede aumentar en procesos inflamatorios no específicos como la asfisia, el síndrome de aspiración de líquido amniótico meconial y la rotura prolongada de membranas^[21-24]. La PCR se eleva más en la sepsis neonatal tardía, comparada con la temprana. La PCR de alta sensibilidad a un punto de corte de >140 ng/ml muestra una sensibilidad de 97,06% y especificidad de 100%. Con VPP 100 y VPN de 93,7^[20]. La PCR de alta sensibilidad es más sensible que la PCR convencional para el diagnóstico de sepsis^[25].
- La procalcitonina (PCT), es el biomarcador más confiable para la sepsis neonatal. Los niveles de procalcitonina son indetectables en individuos sanos, lo que demuestra su alto valor predictivo negativo. El punto de corte de 2,4 ng/ml tiene una alta especificidad y sensibilidad. La PCT puede elevarse en algunas condiciones no infecciosas, como asfisia perinatal, hipoxemia neonatal, dificultad respiratoria, falla hemodinámica, neumotórax y hemorragia intraventricular. Pero a pesar de estas limitaciones, la PCT tiene mayor exactitud diagnóstica que la PCR de alta sensibilidad, PCR cualitativa, e Interleucina-6 (IL-6) para el diagnóstico de sepsis^[23,24,26].
- Hemograma con recuento leucocitario, la leucopenia tiene una baja sensibilidad (29%) pero alta especificidad (91%) para el diagnóstico de sepsis. Puede detectarse neutropenia o neutrofilia, la mortalidad es mayor cuando hay una falla en la respuesta de los neutrófilos. El valor normal máximo de la relación I / T es 0,16 durante las primeras 24 h de vida, 0,14 a las 48 h, 0,13 a las 60 h hasta los 5 días de edad y 0,12 hasta el final del primer mes. La relación I / T >0,2 es un marcador útil de infección, con un alto valor predictivo negativo. La asociación de leucopenia, neutropenia e I/T >0,2 tienen una baja sensibilidad, alta especificidad y alto valor predictivo negativo para el diagnóstico de sepsis. Otra característica que sugiere infección es la presencia de granulaciones tóxicas en los neutrófilos^[9, 21,25].
- Puede encontrarse plaquetopenia en la sepsis y en la NEC^[9].

- La reacción en cadena de la polimerasa (RCP) tiene una alta sensibilidad y especificidad, para un diagnóstico más rápido de bacteriemia y viremia^[9].
- Análisis de gases arteriales (AGA), es muy importante porque puede mostrar acidosis respiratoria mixta o acidosis metabólica^[9].
- Se debe solicitar radiografía de tórax para descartar neumonía y radiografía abdominal para diferenciar un íleo séptico y la NEC^[9].
- El crecimiento > 15 unidades formadoras de colonia (UFC) en cultivo de la punta del catéter venoso central, para el diagnóstico de infecciones del torrente sanguíneo relacionadas a catéter (CRBSI) en neonatos, tiene una sensibilidad de 91%, especificidad de 71,6% y VPP de 32,3% para el diagnóstico de sepsis^[27].
- Urocultivo y examen de orina, la infección del tracto urinario (ITU) es una infección común en la etapa neonatal, puede presentarse en el 0,1 - 1% de todos los neonatos y del 4 - 25% de los neonatos prematuros^[28,29]. La ITU en neonatos se asocia a sepsis neonatal tardía, especialmente en los recién nacidos de extremo bajo peso al nacer^[30].

La muestra para el urocultivo puede ser tomada por tres métodos, por catéter uretral, punción suprapúbica y bolsa colectora estéril, este último no se recomienda porque tiene el 46% de probabilidad de contaminación, mientras que los otros métodos varían entre 9 - 12%. La punción suprapúbica es el método con menor probabilidad de contaminación^[28,31-33].

El diagnóstico de ITU se realiza con el crecimiento de cualquier número de UFC/ml para un solo germen patógeno en muestras tomadas por punción suprapúbica o $\geq 10\ 000$ UFC/ml para muestras tomadas por catéter uretral, cuando se acompaña de un análisis de orina con piuria, definida como más de 5 leucocitos en campo de gran aumento de orina, o utilizando el método mejorado en el que los leucocitos se cuentan utilizando un hemocitómetro en orina sin centrifugar, se considera >10 leucocitos/ml. O la presencia de signos clínicos de infección o marcadores de laboratorio alterados como PCR, hemograma^[27,30,32-34]. Otros parámetros del examen de orina como los nitritos y la esterasa leucocitaria no son de ayuda en el diagnóstico de UTI en los neonatos, probablemente debido a la micción frecuente de los neonatos no permite que se desarrollen estas sustancias^[31]. Para neonatos asintomáticos y con análisis de orina normales, se debe considerar $\geq 50\ 000$ UFC/ml para muestras tomadas por catéter uretral^[31,32,35].

Tratamiento no farmacológico

El tratamiento de la sepsis neonatal dependerá del estado clínico del paciente, mantener una temperatura corporal neutral, si se sospecha sepsis con compromiso intestinal, suspender la alimentación enteral e iniciar hidratación endovenosa, brindar asistencia respiratoria de ser necesario, monitorización de las funciones vitales y la glucosa sérica^[9].

Si se trata de una sepsis intrahospitalaria y se sospecha de una infección por la vía venosa central, debería retirarse el catéter venoso central de inserción periférica. Los casos graves con choque e hipotensión deben tratarse de inmediato^[9].

Tratamiento farmacológico:

Antibioticoterapia empírica: Considerar el uso racional de antibióticos, iniciar el tratamiento posterior a la toma de hemocultivo, salvo si éste va a tardar horas en realizarse. Evitar el uso sistemático de antibióticos de última generación. Es importante monitorear dinámicamente la epidemiología local de sepsis neonatal y detectar gérmenes predominantes y sensibilidad antimicrobiana para garantizar un tratamiento antibiótico empírico adecuado^[3]. La terapia empírica debe guiarse por lapatrones de resistencia a los antimicrobianos de aislados bacterianos comúnmente detectados en la unidad de cuidados intensivos neonatales o en entornos comunitarios^[4].

Dado que cada antibiótico tiene sus propios beneficios y efectos secundarios, se deben usar antibióticos de espectro reducido siempre que sea posible, y solo se deben indicar cuando se tenga una infección probable^[9]. Es importante iniciar el tratamiento antibiótico dentro de la primera hora de sospechada la infección y deben ser suspendidos tan pronto se descarta el diagnóstico de sepsis^[9]. Las dosis de los antibióticos más usados en neonatología, pueden variar de acuerdo a las diferentes recomendaciones de fuentes internacionales, la dosificación neonatal por peso y edad gestacional optimiza el uso de antimicrobianos^[4,10].

Para la SNP iniciar tratamiento con penicilina o ampicilina y un aminoglucósido, preferentemente gentamicina, la combinación de estas drogas tiene una buena cobertura para *Escherichia coli*. De preferencia iniciar con penicilina si se sospecha *Streptococcus agalactiae* y ampicilina en caso de *Listeria monocytogenes*. Evitar el uso de la cefotaxima, por el riesgo de desarrollar resistencia y su asociación con infecciones sistémicas por *Candida spp*, sin embargo, se recomienda su uso en caso de meningitis por su buena penetración al LCR y en casos críticos asociada a otros antibióticos^[36,37].

En la SNT intrahospitalaria iniciar la terapia empírica de acuerdo a los gérmenes más frecuentes de la institución. En el caso de SNT sin meningitis, iniciar tratamiento con flucloxacilina o vancomicina, asociada a aminoglucósidos como gentamicina o amikacina. Y en la sepsis adquirida en la comunidad iniciar con penicilina o ampicilina más un aminoglucósido y en casos críticos con meningitis bacteriana (si no se cuenta con un resultado de examen de coloración de Gram del LCR) se recomienda iniciar empíricamente con una triada antibiótica (penicilina, cefotaxima y aminoglucósido) e ir desescalando en las siguientes 24 a 48 horas según evolución clínica y resultados del cultivo del LCR y de sangre. En estos mismos casos críticos con meningitis bacteriana (si se cuenta con un resultado de examen de coloración de Gram del LCR), se indica iniciar empíricamente con penicilina o ampicilina más cefotaxima si se comprueba un resultado con morfología bacteriana a Gram positivo del LCR y aminoglucósido más cefotaxima si se comprueba un resultado con morfología bacteriana a Gram negativo del LCR. Cuando se sospecha *S. aureus* por acompañarse de infección de tejidos blandos, iniciar con vancomicina asociada a aminoglucósidos, pero este último no debe prolongarse más de 72 horas por la sinergia de toxicidad renal^[37].

Antibioterapia específica: Tanto para la sepsis precoz como

tardía el tratamiento antibiótico debe cambiarse, según el germen recuperado y sensibilidad antimicrobiana^[36].

Tiempo de administración de antibióticos: si se inició tratamiento por sospecha de infección y el bebé está asintomático, PCR normal y cultivos negativos a las 48 - 72 horas, se deben suspender los antibióticos. Si la evolución es desfavorable a 48 horas de tratamiento considerar rotación de antibiótico de acuerdo al antibiograma. Si la terapia se inició con una alta sospecha de infección, los cultivos negativos y PCR elevada, se puede administrar 5 días de antibióticos. Si la neumonía es evidente en la radiografía de tórax, pero los hemocultivos son negativos, administrar 5-7 días de tratamiento antibiótico. Si los hemocultivos son positivos y los cultivos de LCR negativos, trate durante un mínimo de 10 días en microorganismos grampositivos y 14 días en gramnegativos. Si el urocultivo es positivo en prematuros tratar 10 a 14 días endovenoso, si es un neonato a término sin bacteriemia considerar tratar por 3 a 4 días por vía endovenosa (siempre que no haya anomalías del tracto urinario en el ultrasonido del riñón y vías urinarias), pasando a la vía oral después de contar con una evolución clínica favorable y un urocultivo evolutivo negativo realizado a las 48 a 72 horas de iniciado el tratamiento antibiótico parenteral, con un ciclo total de tratamiento parenteral-oral de 10 días. Con cultivos de LCR positivos y clínica de meningitis, tratar por vía endovenosa según el microorganismo aislado, en el caso de *S. agalactiae* por 10 a 14 días y para los Gram negativos por 14 a 21 días. Si el diagnóstico incluye osteomielitis, artritis séptica, endocarditis y abscesos profundos el tratamiento antibiótico debe ser por 4 a 6 semanas. Si la sepsis es por *Candida spp.*, el tratamiento debe ser durante 4 semanas con fluconazol o anfotericina B^[19,28,31,32].

Sepsis neonatal en casos especiales: para el tratamiento de gérmenes multi resistentes como *Klebsiella pneumoniae* productora de Beta-lactamasas de espectro extendido y de otras entero bacterias, se puede considerar el uso de Carbapenémicos, pero hay infecciones por bacterias Gram negativas carbapenémico-resistentes. Meropenem es preferido sobre imipenem por su menor efecto nefrotóxico y menor probabilidad de producir un efecto epileptogénico. La Colistina también tiene utilidad en infecciones por bacilos Gram negativos multi resistentes. Sin embargo, existe poca evidencia de su efectividad y seguridad en las terapias neonatales, dejando esta opción terapéutica en casos de resistencia asociada a la producción de carbapenasas (ejemplo: *Klebsiella*) que tienen una alta mortalidad. No se debe usar como monoterapia sino en asociación a otros antibióticos que favorezcan sinergia antibiótica, como los aminoglucósidos^[10].

Manejo del choque séptico: el choque se define como un trastorno de la perfusión debido a deterioro circulatorio que se caracteriza por un suministro de oxígeno deficiente a los tejidos. La oxigenación celular o tisular normal depende del flujo sanguíneo, la saturación de oxígeno, la capacidad de transporte de oxígeno por la sangre y la demanda de oxígeno por los tejidos. Si esta deficiencia es por un período corto de tiempo, el metabolismo celular podría verse afectado pero reversible; sin embargo, si se prolonga, puede volverse irreversible^[38].

El tratamiento debe estar enfocado a la causa, por ello se debe conocer la fisiopatología de los problemas hemodinámicos. Para estimar la oxigenación y perfusión tisular se pueden utilizar varios biomarcadores y criterios tecnológicos y clínicos (Tabla 1). En las primeras etapas del choque en el neonato ocurren muchos mecanismos compensadores sutiles que pueden enmascarar el grado de deterioro circulatorio y cuando el choque se vuelve clínicamente obvio, el bebé se encuentra en un estado no compensado^[38,39,40].

Tabla 1. Parámetros circulatorios utilizados para la evaluación hemodinámica del neonato.

Componente hemodinámico	Parámetros circulatorios
Volumen intravascular	Flujo urinario, PA, volúmenes de la cámara cardíaca, colapsabilidad de la vena cava
Función cardíaca	PA, diuresis, GC, fracción de eyección, índice de rendimiento miocárdico, Doppler tisular y parámetros de deformación
Regulación vasomotora	Perfusión cutánea, volumen de pulso, PA, GC
Flujo sanguíneo sistémico	Perfusión cutánea, flujo de VCS, GC, producción de orina, NIRS
Metabolismo celular	Lactato sanguíneo, exceso de base

GC = Gasto cardíaco. PA = Presión arterial. VCS = Vena cava superior. NIRS = Espectroscopia cercana al infrarrojo

Adaptado de Phad N, de Waal K. What Inotrope and Why? Clin Perinatol 2020; 47: 529-547 [40].

La presentación clínica de la sepsis y el choque séptico en el neonato son variables. El choque frío se caracteriza por vasoconstricción periférica, extremidades frías y taquicardia; la hipotensión es a menudo un evento preterminal. El choque caliente se caracteriza por vasodilatación periférica e hipotensión secundaria a la liberación de endotoxinas^[39].

Para los neonatos a término con choque séptico, el objetivo es mantener la frecuencia cardíaca, PA y saturación de oxígeno dentro del rango normal para la edad; extremidades calientes; pulsos periféricos de buen volumen; tiempo de llenado capilar ≤ 2 segundos; producción de orina superior a 1 ml/kg/h; diferencia de menos del 5% entre las saturaciones de oxígeno preductal y postductal; flujo de VCS mayor a 40 ml/kg/min; GC superior a 3,3 l/min/m²; y ausencia de evidencia ecocardiográfica de hipertensión pulmonar, mantener la oxigenación y perfusión tisular cerebral monitorizado por NIRS dentro del rango de referencia. Sin embargo, en los prematuros extremos en las primeras 72 horas de nacidos, estos criterios pueden variar^[40].

El miocardio en el prematuro tiene sólo un 30% de tejido contráctil, es inmaduro, tiene una inervación simpática limitada y funciona cerca de su capacidad fisiológica. Los adrenorreceptores en la vasculatura periférica tienen pocos receptores β_1 , pero muchos receptores α_1 activos, por lo que la respuesta a las catecolaminas se inclina hacia la vasoconstricción periférica y el aumento de la poscarga a expensas del gasto cardíaco. Por lo tanto, la capacidad para responder al estrés adicional provocado por la infección o inotrópicos puede ser limitada. El manejo y uso de inotrópicos y vasopresores, se resumen en la Tabla 2 y Tabla 4.^[41,42]

Tabla 2. Manejo basado en hallazgos clínicos y fisiología de la enfermedad.

Enfermedad	Presentación clínica	Fisiopatología	Manejo
Sepsis/ NEC	Choque caliente: presión diastólica baja, taquicardia	Vasodilatación, extravasación capilar, resistencia vascular sistémica baja, hipovolemia relativa o absoluta, gasto cardíaco elevado	Primera línea
			Volumen (solución salina fisiológica 10-20 ml/kg o hemoderivados) Agentes vasopresores: p. Ej., Dopamina
	Choque frío: presión sistólica baja o hipotensión severa / combinada	Vasoconstricción, resistencia vascular sistémica elevada, bajo gasto cardíaco	Segunda línea
			Agentes vasopresores: p. Ej., Vasopresina, norepinefrina
			Primera línea
			Uso modesto de expansión de volumen (cristaloides o hemoderivados) Agente inotrópico positivo: p. Ej., Epinefrina
			Segunda línea
			Hidrocortisona

Adaptado de Giesinger R, McNamara P. Hemodynamic instability in the critically ill neonate: An approach to cardiovascular support based on disease pathophysiology. *Seminars in Perinatology* 2016; 40: 174- 188 [41].

Tabla 3. Inotrópicos y vasopresores de uso común en el choque neonatal.

Droga	Dosis	Sitio de acción	Efecto hemodinámico
Dopamina	1-4 µg/kg/min	Receptores dopaminérgicos (1 y 2)	Dilatación renal y mesentérica
	4-10 µg/kg/min	α receptores	Efecto inotrópico
	11-20 µg/kg/min	β receptores	Vasopresor, aumenta la RVS y aumenta la RVP
Dobutamina	5-20 µg/kg/min	Receptores β1 y β2, algún efecto en los receptores α	Efectos inotrópicos; disminuye la RVS; incrementa el GC
Epinefrina (adrenalina)	0,02-0,3 µg/kg/min	Receptores α1	Efecto inotrópico; disminuye la RVS
	0,3-1 µg/kg/min	Receptores β1 y β2	Efecto vasopresor; aumenta la RVS
Norepinefrina	0,1-1 µg/kg/min	Receptores α1 y α2	Efecto vasopresor; aumenta la RVS
Hidrocortisona	1-2,5 mg/kg;	Aumenta la sensibilidad a las catecolaminas	Incierta: mejora la sensibilidad a las catecolaminas
	4-6 horas		
Vasopresina	0,018-0,12 U/kg/h	Receptores V1	Incrementa la RVS, no efecto inotrópico
Milrinona	50-75 µg/kg/min bolo seguido por 0,25-0,75 µg/kg/min	Inhibidor de la fosfodiesterasa III y produce efectos en los receptores β1 y β2	Efectos inotrópicos; efectos cronotrópicos; incrementa la contractilidad; y disminuye la RVS

RVS = Resistencia vascular sistémica. RVP = Resistencia vascular pulmonar. GC = Gasto cardíaco

Adaptado de Singh Y, Katheria A, Vora F. *Advances in Diagnosis and Management of Hemodynamic instability in Neonatal Shock. Front. Pediatr.* 2018; 6:(2) [42].

Complicaciones

La injuria de la sustancia blanca por la sepsis, puede causar a largo plazo un desarrollo psicomotor anormal. Uno de los mecanismos que inducen al daño de la sustancia blanca es el flujo sanguíneo cerebral alterado y la hipoxemia, que pueden ser el resultado de un compromiso en los parámetros vitales como la presión arterial, debido a infección. Otro mecanismo es la liberación de mediadores inflamatorios, que pueden inducir e incrementar el daño cerebral^[43].

Los sobrevivientes de sepsis neonatal tienen más probabilidades de tener un crecimiento deficiente, desarrollar parálisis cerebral, tener puntajes más bajos en las escalas de desarrollo neurológico y tener discapacidad visual. Los episodios múltiples, la candidiasis invasiva y la enterocolitis necrotizante se asocian con un mayor riesgo de deterioro del desarrollo neurológico^[9].

CONCLUSIONES

La sepsis neonatal es una causa importante de muerte a nivel mundial, especialmente en los países de bajos ingresos. Los signos y síntomas inespecíficos, hacen difícil el diagnóstico, la clave para un diagnóstico y manejo exitoso es la identificación de los factores de riesgo y la vigilancia clínica minuciosa. Los exámenes auxiliares no pueden ser usados individualmente para el diagnóstico, ya que en conjunto ayudan más para excluir que para diagnosticar sepsis. Antes de iniciar el tratamiento antibiótico se debe tomar muestras para los cultivos, pero si no se pueden realizar dentro de la primera hora, no se debe retrasar la terapia. Se recomienda realizar una vigilancia epidemiológica de los gérmenes más frecuentes y la sensibilidad antibiótica, en cada establecimiento de salud, para garantizar un tratamiento antibiótico empírico adecuado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Organización mundial de la salud. [Internet]. Mejorar la supervivencia y el bienestar del recién nacido; 2020 [fecha de acceso 11 de septiembre del 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/newborns-reducing-mortality>
- Procianny RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96 Suppl 1:80-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.10.004
- Li X, Ding X, Shi P, Zhu Y, Huang Y, Li Q, et al. Clinical features and antimicrobial susceptibility profiles of culture-proven neonatal sepsis in a tertiary children's hospital, 2013 to 2017. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(12):e14686. doi: 10.1097/MD.00000000000014686
- Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017;390(10104):1770-1780. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31002-4
- Pettinger KJ, Mayers K, McKechnie L, Phillips B. Sensitivity of the Kaiser Permanent early-onset sepsis calculator: A systematic review and meta-analysis. *E Clinical Medicine*. 2019;19:100227. doi: 10.1016/j.eclinm.2019.11.020. PMID: 32140666
- Giannoni E, Agyeman PKA, Stocker M, Posfay-Barbe KM, Heininger U, Spycher BD, et al. Neonatal sepsis of early onset, and hospital-acquired and community-acquired late onset: A prospective population-based cohort study. *J Pediatr*. 2018;201:106-114.e4. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.05.048
- Coggins S, Harris MC, Grundmeier R, Kalb E, Nawab U, Srinivasan L. Performance of pediatric systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunction criteria in late-onset sepsis in a quaternary neonatal intensive care unit: A case-control study. *J Pediatr*. 2020;219:133-139.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.12.064
- Sands K, Spiller OB, Thomson K, Portal EA, Iregbu KC, Walsh TR. Early-Onset Neonatal Sepsis in Low- and Middle-Income Countries: Current Challenges and Future Opportunities. *Infect Drug Resist*. 2022; 15: 933-946. doi: 10.2147/IDR.S294156
- Walker O, Kenny C, Goel N. Neonatal sepsis. *Paediatr Child Health*. 2019;29(6): 263-8. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2019.03.003>
- Sola A, Mir R, Lemus L, Fariña D, Ortiz J, Golombek S, Suspected Neonatal Sepsis: Tenth Clinical Consensus of the Ibero-American Society of Neonatology (SIBEN). *NeoReviews*. 2020; 21(8): e505-e534
- Pérez R, Lona J, Quiles M, Verdugo M, Ascencio E, Benítez E. Sepsis neonatal temprana, incidencia y factores de riesgo asociados en un hospital público del occidente de México. *Rev. Chil. Infect*. 2015; 32(4). <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182015000500003>
- Alvarado G, Alcalá K. Características microbiológicas y terapéuticas de la sepsis neonatal confirmada en un hospital de Lima, Perú. *Rev. Perú. med. exp. salud pública* 2016; 33(1).
- Okomo U, Akpalu ENK, Le Doare K, Roca A, Cousens S, Jarde A, et al. Aetiology of invasive bacterial infection and antimicrobial resistance in neonates in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis in line with the STROBE-NI reporting guidelines. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(11):1219-34. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30414-1
- Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, Newberry D. Neonatal sepsis: a review of pathophysiology and current management strategies. *Adv Neonatal Care*. 2021;21(1):49-60. doi: 10.1097/ANC.0000000000000769
- Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet*. 2018;392(10141):75-87. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30696-2
- Características clínico-epidemiológicas de sepsis neonatal temprana en un hospital público, Lima, Perú Alessandra Ruiz B. 1,a; Lilian R. Pantoja-Sánchez. *Horiz Med (Lima)* 2022; 22(4): e2095
- Al-Matary A, Heena H, AlSarheed AS, Ouda W, AlShahrani DA, Wani TA, et al. Characteristics of neonatal sepsis at a tertiary care hospital in Saudi Arabia. *J Infect Public Health*. 2019;12(5):666-72. doi: 10.1016/j.jiph.2019.03.007
- Gebremedhin D, Berhe H, Gebrekirstos K. Risk factors for neonatal sepsis in public hospitals of Mekelle City, North Ethiopia, 2015: Unmatched Case Control Study. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154798. doi: 10.1371/journal.pone.0154798
- Lavoie PM, Popescu CR, Molyneux EM, Wynn JL, Chieme M, Keitel K, et al. Rethinking management of neonates at risk of sepsis. *Lancet*. 2019;394(10195):279-81. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31627-7
- Tziialla C, Manzoni P, Achille C, Bollani L, Stronati M, Borghesi A. New diagnostic possibilities for neonatal sepsis. *Am J Perinatol*. 2018;35(6):575-7. doi: 10.1055/s-0038-1639361
- Iroh Tam PY, Bendel CM. Diagnostics for neonatal sepsis: current approaches and future directions. *Pediatr Res*. 2017;82(4):574-83. doi: 10.1038/pr.2017.134
- Chauhan N, Tiwari S, Jain U. Potential biomarkers for effective screening of neonatal sepsis infections: An overview. *Microb Pathog*. 2017;107:234-42. doi: 10.1016/j.micpath.2017.03.042
- Gilfillan M, Bhandari V. Biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis: Clinical practice guidelines. *Early Hum Dev*. 2017;105:25-33. doi: 10.1016/j.earhumdev.2016.12.002
- Memar MY, Alizadeh N, Varshochi M, Kafil HS. Immunologic biomarkers for diagnostic of early-onset neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(1):143-53. doi: 10.1080/14767058.2017.1366984
- Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(12):1646-59. doi: 10.1080/14767058.2017.1322060
- Rashwan NI, Hassan MH, Mohey El-Deen ZM, Ahmed AE. Validity of biomarkers in screening for neonatal sepsis - A single center -hospital based study. *Pediatr Neonatol*. 2019;60(2):149-55. doi: 10.1016/j.pedneo.2018.05.001
- Ferreira J, Camargos PAM, Clemente WT, Romanelli RMC. Clinical usefulness of catheter-drawn blood samples and catheter tip cultures for the diagnosis of catheter-related bloodstream infections in neonatology: A systematic review. *Am J Infect Control*. 2018;46(1):81-7. doi: 10.1016/j.ajic.2017.06.030
- Albaramki J, Al-lawama M, Jarra M, Alqaisi R, Jadallah R, AL-Mustafa A, et al. Neonatal urinary tract infection in a tertiary care center in Amman, Jordan. *Iranian Journal of Neonatology IJN*. 2020;11(1): 17-23. doi: 10.22038/ijn.2019.41402.1681
- Asghar AM, Leong T, Cooper CS, Arlen AM. Hospital-acquired urinary tract infections in neonatal ICU patients: Is voiding cystourethrogram necessary? *Urology*. 2017;105:163-6. doi: 10.1016/j.urology.2017.04.002
- Drumm CM, Siddiqui JN, Desale S, Ramasethu J. Urinary tract infection is common in VLBW infants. *J Perinatol*. 2019;39(1):80-5. doi: 10.1038/s41372-018-0226-4
- Piñero Pérez R, Cilleruelo Ortega MJ, Ares Álvarez J, Baquero-Artigao F, Silva Rico JC, Velasco Zúñiga R, et al. Recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria [Recommendations on the diagnosis and treatment of urinary tract infection]. *An Pediatr (Barc)*. 2019;90(6):400.e1-400.e9. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2019.02.009
- Lai A, Rove K, Amin S, Vricella G, Coplen D. Diagnosis and management of urinary tract infections in premature and term infants. *NeoReviews*. 2018;19(6):e337-e348. doi: 10.1542/neo.19-6-e337
- Altuntas N, Alan B. Midstream clean-catch urine culture obtained by stimulation technique versus catheter specimen urine culture for urinary tract infections in newborns: A paired comparison of urine collection methods. *Med Princ Pract*. 2020;29(4):326-31. doi: 10.1159/000504443
- Bahat Ozdogan E, Mutlu M, Camlar SA, Bayramoglu G, Kader S, Aslan Y. Urinary tract infections in neonates with unexplained pathological indirect hyperbilirubinemia: Prevalence and significance. *Pediatr Neonatol*. 2018;59(3):305-9. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.10.010
- Walawender L, Hains DS, Schwaderer AL. Diagnosis and imaging of neonatal UTIs. *Pediatr Neonatol*. 2020;61(2):195-200. doi: 10.1016/j.pedneo.2019.10.003
- Voller S, Myers P. Neonatal Sepsis. *Clin Pediatr Emerg Med*. 2016;17(2):129-33. doi: 10.1016/j.cpem.2016.03.006
- Carr JR, Burgner DP, Hardikar RS, Buttery JP. Empiric antibiotic regimens for neonatal sepsis in Australian and New Zealand neonatal intensive care units. *J Paediatr Child Health*. 2017;53(7):680-4. doi: 10.1111/jpc.13540
- Schwarz CE, Dempsey EM. Management of Neonatal Hypotension and Shock. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020;25(5):101121. doi: 10.1016/j.siny.2020.101121
- Gupta S, Donn SM. Assessment of neonatal perfusion. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020; 25(5):101144. doi: 10.1016/j.siny.2020.101144
- Phad N, de Waal K. What Inotrope and Why? *Clin Perinatol*. 2020; 47(3):529-47. doi: 10.1016/j.clp.2020.05.010
- Giesinger RE, McNamara PJ. Hemodynamic instability in the critically ill neonate: An approach to cardiovascular support based on disease pathophysiology. *Semin Perinatol*. 2016;40(3):174-88. doi: 10.1053/j.semperi.2015.12.005
- Singh Y, Katheria AC, Vora F. Advances in diagnosis and management of hemodynamic instability in neonatal shock. *Front Pediatr*. 2018;6:2. doi: 10.3389/fped.2018.00002
- Zonnenberg IA, Dijk JV, Dungen FAMVD, Vermeulen RJ, Weissenbruch MMV. The prognostic value of NIRS in preterm infants with (suspected) late-onset sepsis in relation to long term outcome: A pilot study. *PLoS One*. 2019;14(7):e0220044. doi: 10.1371/journal.pone.0220044