

# ¿SE DEBEN O NO UTILIZAR ANTIBIÓTICOS PROFILÁCTICOS EN EL PACIENTE RECIÉN NACIDO A TÉRMINO CON FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN NEONATAL?

## IS IT DUE OR NOT TO USE PROPHYLACTIC ANTIBIOTICS IN TERM NEWBORN WITH RISK FACTORS FOR NEONATAL INFECTION PATIENT?

*Ricardo León Sánchez Consuegra<sup>1</sup>, Lilian Insignares Martínez<sup>2</sup>, Islena Sarmiento<sup>3</sup>  
Universidad Libre, Colombia*

### RESUMEN

**Objetivos:** Evaluación en la Clínica General San Diego de Barranquilla de febrero de 2014 a diciembre de 2015 de los recién nacidos con factores de riesgo para infección y el beneficio de usar o no antibióticos profilácticos como preventivos de sepsis neonatal y el análisis de la morbilidad asociada. **Material y métodos:** Estudio prospectivo donde se analizan 155 casos en los cuales se utilizó o no antibiótico profiláctico en paciente con factores de riesgo de sepsis. **Resultados:** De un total de 4159 nacimientos, 155 recién nacidos (3,72 %) presentaron factores de riesgo; de estos pacientes en 74 se usaron antibióticos (grupo 1) y en 81 no se usaron antibióticos (grupo 2). En ninguno de los grupos se presentaron casos positivos de sepsis.

**Palabras clave:** Sepsis neonatal, Infección neonatal, Antibiótico profiláctico.

### ABSTRACT

**Objectives:** Evaluation of newborns with risk factors for developing neonatal sepsis at San Diego General Clinic in Barranquilla between February 2014 to December 2015, and the benefit of using prophylactic antibiotics as a prevention for neonatal sepsis. **Methods:** A prospective study was performed in which 155 cases were followed and analyzed, both with and without antibiotic prophylaxis, in patients with risk factors for sepsis to determine whether it affects morbidity or not. Analyzes were performed. **Results:** From a total of 4159 births, 155 new born (3.72 %) presented risk factors; antibiotics were used in 74 patients and in 81 patients there were no use of antibiotics.

**Keywords:** Neonatal sepsis, Neonatal infection, Prophylactic antibiotic.

**Recibido:** Octubre 2 de 2015

**Aceptado:** Diciembre 4 de 2015



1. Pediatra Neonatólogo. Coordinador UCIN Clínica General San Diego. Docente Universidad Libre. Neonatólogo Clínica General del Norte. rlsanchezc@gmail.com
2. Médico General egresado Universidad del Norte. Médico de la UCIN Clínica General San Diego.
3. Enfermera Jefe egresada Universidad Metropolitana. Enfermera Coordinadora UCIN Clínica General San Diego. Grupo de Salud Universidad Libre, UCIN Clínica General San Diego.

## INTRODUCCIÓN

Dentro de las primeras causas de morbimortalidad neonatal están la prematurez, la asfixia y la sepsis (1-4) y como la atención neonatal está basada en la anticipación y prevención, el conocer estas causas ayuda a tomar medidas para intentar proteger a los neonatos y disminuir su morbilidad, entre ellas el uso de antibióticos profilácticos dirigidos a los pacientes con factores de riesgo de desarrollar sepsis neonatal como la ruptura de membranas de más de 18 horas o el diseñar guías (5-12), al respecto de cuándo y cómo tratar a un recién nacido con posibilidad de desarrollar infección.

La sepsis neonatal es causada por diversos agentes, con manifestaciones clínicas que pueden presentarse incluso por un proceso no infeccioso. Se clasifica de acuerdo al tiempo de aparición, en temprana, primeras 72 horas de vida o tardía, después de las 72 horas (3, 11). Con el uso de la profilaxis antimicrobiana se intenta prevenir la presencia de la sepsis temprana, que se adquiere en forma vertical (13) por los agentes que se encuentran en las zonas genital y perineal de la madre. La presentación clínica de la sepsis neonatal puede variar de escasa a muy florida, y su diagnóstico en etapa inicial a veces resulta difícil, por lo que este se fundamenta entonces en la sospecha clínica, basándose en la presencia de factores de riesgo, manifestaciones clínicas inespecíficas o con el apoyo de los exámenes de laboratorio dirigidos a identificar sepsis, que también pueden resultar dudosos o muy limitados, y en consecuencia en un sobrediagnóstico o un diagnóstico tardío (3, 14-17).

Se han relacionado varios factores con el riesgo de infección neonatal, pero estos no necesariamente identifican definitivamente si un neonato asinto-

mático debe recibir antibióticos profilácticos en lugar de iniciarlos cuando se confirme la infección (5). La sepsis neonatal temprana es una causa importante de morbilidad y mortalidad, por lo que se debe prevenir o tratar tempranamente, y se hacen necesarias pautas para la toma de decisiones sobre su diagnóstico y tratamiento. La intención de este artículo es evaluar la posibilidad de manejar sin antibióticos a los recién nacidos potencialmente infectados con menos de dos factores de riesgo para infección.

## OBJETIVOS

- Evaluar el beneficio de usar o no usar antibióticos profilácticos en recién nacidos de término con factores de riesgo para infección.
- Establecer en qué porcentaje de los pacientes estudiados se diagnosticó positivamente sepsis neonatal.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio prospectivo, en el cual se incluyeron 155 neonatos con edad gestacional de término, que ingresaron a la Unidad de Cuidados Neonatales de la Clínica San Diego entre febrero de 2014 y diciembre de 2015 con diagnóstico de potencialmente infectado o riesgo de infección por factores asociados como ruptura prematura de membrana mayor de 18 horas, no controles prenatales, infección materna menor a siete días antes del nacimiento con o sin tratamiento (infección de vías urinarias y vaginitis), o infección no tratada (ver Tabla 1) (2, 3, 17-20). No se incluyeron los pacientes con sífilis congénita o toxoplasmosis congénita, niños con malformaciones mayores o que necesitaran manejo intensivo por procesos diferentes a la infección. A todos los pacientes se

les solicitó inicialmente: Hemograma, Proteína C Reactiva, Hemocultivo por 2, Urocultivo; en solo 10 casos se realizó punción lumbar. Para el control de la evolución cada 24 horas se tomaron hemograma y Proteína C Reactiva.

Se consideró que un paciente estaba infectado cuando había un deterioro clínico: Sangrado macroscópico, distensión abdominal, rechazo al alimento, irritabilidad, distermias, piel marmórea o palidez extrema, tendencia a la desaturación, dificultad respiratoria, hipotensión, llenado capilar prolongado, oliguria; que se acompañara de: Hemograma con leucocitosis o leucopenia, neutrofilia o neutropenia, hemocultivos positivos y PCR aumentada (por lo menos dos determinaciones).

**Tabla 1. Factores de riesgo para desarrollar sepsis neonatal**

Parto prematuro o inicio de parto prematuro sin causa aparente
Bajo peso al nacer
Ruptura prematura de membranas (RPM) > 18 horas
Corioamnionitis (fiebre materna, leucocitosis (>15.000), taquicardia materna, dolor uterino, mal olor del líquido amniótico y taquicardia fetal )
Infección de vías urinarias maternas
Colonización vaginal o la bacteriuria por <i>Estreptococos</i> del grupo B (SGB)
Hijo previo con infección diseminada por SGB

Fuente: Elaborada por los autores

Los 155 neonatos se dividieron en dos grupos. El primer grupo estuvo compuesto por 74 recién nacidos que recibieron antibióticos profilácticos y del segundo grupo hicieron parte 81 recién nacidos que no recibieron antibióticos profilácticos. La indicación de usar o no los antibióticos profilácticos fue tomada por el médico de turno de acuerdo a su criterio clínico y no de forma ciega o aleatoria. El uso de antibióticos profilácticos en este estudio se establece como tratamiento de 72 horas a dosis

estándar con Ampicilina (50mg/kg/dosis cada 12 horas) y un aminoglucósido (Amikacina 15mg/kg/día o Gentamicina 5mg/Kg/día) (21). Los medicamentos utilizados fueron genéricos, solicitados y entregados directamente de la farmacia contratada por la Clínica General San Diego, por lo que no hubo escogencia de la marca o casa farmacéutica por parte de los autores.

## RECOLECCIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS

Los datos se obtuvieron directamente de la historia clínica estándar del recién nacido de la Clínica General San Diego, de los reportes impresos de laboratorio que reposan en las historias clínicas, órdenes médicas diarias donde se registraba si se usaba el antibiótico o no, de la tarjeta de enfermería donde se corroboraba el uso del medicamento, su dosis y días de uso.

## RESULTADOS

De los 155 recién nacidos incluidos en el estudio, 74 (47,7 %) recibieron antibióticos profilácticos y 81 (52,2 %) no recibieron antibiótico profiláctico. Todos los neonatos por su edad gestacional fueron de término, con pesos superiores a los 2600 grs, 80 fueron niñas y 75 niños, ninguno tenía antecedentes de asfisia o alguna otra patología asociada (ictericia, poliglobulia, dificultad respiratoria, etc.).

Dentro de las variables clínicas estudiadas ningún neonato de ambos grupos presentó: sangrado macroscópico, distensión abdominal, rechazo al alimento, irritabilidad, distermias, piel marmórea o palidez extrema, tendencia a la desaturación, dificultad respiratoria, hipotensión, llenado capilar prolongado, oliguria.

Dentro de las variables de laboratorio y microbiológicas: En 9 casos (5,8 %), 5 neonatos del grupo 1 y 4 neonatos en el grupo 2, se presentó una leucocitosis mayor de 20.000 y hasta de 25.000 en las primeras 24 horas de vida, que después disminuyó; ninguno tuvo alteración de la PCR, ningún cultivo se reportó positivo. Las punciones lumbares se tomaron todas en el grupo que recibió antibióticos, 5 fueron fallidas o muestras insuficientes y las otras 5 se reportaron negativas.

El uso de antibióticos fue estricto a 3 dosis de aminoglucósido y 6 dosis de ampicilina; a las dosis ya mencionadas, se esperaba el resultado de los cultivos y si estos eran negativos los pacientes se daban de alta.

**Tabla 2. Resultados**

Variables	Grupo 1	Grupo 2
Edad Gestacional	Término	Término
Peso	2600-3700 gr.	2600-3700 gr.
Sexo		
Niños	41	34
Niñas	33	47
Datos positivos sepsis		
Clínicos	No	No
Laboratorio	No	No

## DISCUSIÓN

Una causa de hospitalización en neonatología es la potencial infección o riesgo de sepsis neonatal. Entendiéndose esta como un recién nacido que nace aparentemente sano pero con factores de riesgo asociados a sepsis neonatal (ver Tabla 1). La sepsis neonatal está dentro de las primeras causas de mortalidad neonatal (1-5), y aunque generalmente su incidencia temprana es baja (22-23), las complicaciones de la sepsis pueden ser muy graves con

una elevada mortalidad de hasta 50 % de neonatos no tratados (24). En el estudio un 3,72 % de los recién nacidos presentó factores de riesgo para sepsis y ninguno manifestó sepsis.

Los recién nacidos con factores de riesgo pueden estar asintomáticos y presentar las primeras manifestaciones de infección horas o días después del nacimiento. Estas alteraciones pueden incluir:

**Tabla 3. Manifestaciones clínicas que sugieren infección**

<b>Distermias</b>
Dificultad respiratoria (quejido, retracción, FR > 60, tirajes, desaturación)
<b>Vómitos, distensión abdominal, falta de apetito</b>
Letargo o irritabilidad
<b>Hipotensión arterial 2 DS por debajo de lo normal</b>
Frecuencia cardiaca mayor de 180 o menor de 100
<b>Cambios en coloración (palidez, cianosis, ictericia, petequias)</b>
Llenado capilar prolongado (> de 3 segundos)
<b>Oliguria</b>

Fuente: Elaborada por los autores

La sensibilidad y valor predictivo de los exámenes de laboratorio para identificar la sepsis son variables y a veces bajas (2, 25). Los estudios asociados a sepsis son:

- Cultivo positivo: Toma de sangre, orina y/o líquido cefalorraquídeo pero el hemocultivo positivo es la prueba reina para el diagnóstico de infección neonatal; tiene como desventaja que el resultado es demorado, no lo tienen en todas las clínicas y/o la tasa de positividad de esta prueba es baja; este último hecho está relacionado a la utilización de antibiótico en la madre, iniciar el antibiótico antes de tomar el cultivo y la cantidad de la muestra, es recomendado que la cantidad mínima de sangre sea mayor de 1,0 ml (3, 11). Aunque de acuerdo a Zea-Vera (3), la sensibilidad o positividad con 1 ml es solo del

- 30 al 40 %, y se aumenta a 70 a 80 % usando 3 ml de sangre (26), los hemocultivos seriados tampoco han mostrado mayor sensibilidad (27).
- Hemograma: Alteración en el conteo de los leucocitos (leucocitosis/leucopenia) y su diferencial, el recuento de plaquetas.
  - Reactantes de fase aguda: La proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina son los más usados en la determinación de la sepsis neonatal.

La PCR aumenta desde las 6 a 8 horas de iniciada la infección debido a la IL-6. Con un valor normal de hasta 1 mg/dl. La recomendación es tomarla entre las 24 y 48 horas del inicio de la infección; en forma seriada, bien sea en ascenso o en descenso, este último hallazgo tiene relación directa con la efectividad del tratamiento. Dos determinaciones de PCR normales (24 horas después del nacimiento y 24 horas más tarde) han demostrado tener un valor predictivo negativo del 99,7 %; son una fuerte evidencia contra la sepsis bacteriana, su mayor importancia radica en la posibilidad de interrumpir de manera segura el manejo de antibiótico iniciado empíricamente. Sin embargo, esta prueba varía dependiendo de factores como ruptura prematura de membranas, uso de esteroides antenatales y edad gestacional (prematuros), limitando su uso (3, 11, 28-30).

Procalcitonina: Es un propéptido de calcitonina que aumenta en las infecciones en los recién nacidos. En neonatos hay un aumento fisiológico de la concentración en el primer día de vida, y los niveles normales se presentan a las 72 horas de nacidos (0,1-0,5 ng/ml). Estos niveles aumentan si hay infección bacteriana y también disminuyen rápidamente si el tratamiento es óptimo. La procalcitonina es más sensible que la PCR pero menos específica para detectar sepsis; sus niveles aumentan también en

cuadros clínicos no infecciosos (síndrome de dificultad respiratoria, inestabilidad hemodinámica, asfixia e hijo de madre diabética) (11).

El dilema planteado por el recién nacido con factores de riesgo y aparentemente asintomático es que los signos de la infección neonatal pueden ser muy sutiles y difíciles de diferenciar de otras condiciones, especialmente durante los primeros días de vida, y el deterioro clínico puede ocurrir muy rápidamente. Retrasar el inicio del tratamiento antibiótico cuando es necesario puede aumentar significativamente la morbilidad y mortalidad neonatal.

El usar antibióticos profilácticos en todos los recién nacidos asintomáticos con factores de riesgo puede hacer que muchos neonatos no infectados reciban tratamiento innecesario con la posibilidad de complicaciones por el antibiótico usado, tales como: el aumento de la resistencia e infecciones resistentes a los antibióticos utilizados, presentar enterocolitis o infección por hongos (2, 31) y muerte (3, 32-34).

En 1997, la Academia Americana de Pediatría (9) presentó guías para la prevención de la transmisión vertical y de la infección temprana del estreptococo del grupo B en los recién nacidos. Enfocado en el uso de antibiótico intraparto en la mujer colonizada por el estreptococo del grupo B. Recomendándose por la rápida progresión de este tipo de infección, iniciar antibiótico inmediatamente a todo recién nacido en riesgo y continuarlo por lo menos 48-72 horas o hasta que la sepsis se pueda descartar (9). En el 2001, López (13) recomienda hospitalizar y observar, sin dar antibióticos a los recién nacidos asintomáticos. Situación que vemos apoyada en las recomendaciones de la Guía de Atención Integral Colombiana (5) y se puede ver en el comportamiento de los pacientes de este estudio donde no

hay diferencia en que no reciban antibióticos profilácticos y que basta con la vigilancia clínica.

La Guía de Atención Integral de Colombia (5), para el recién nacido de madres con ruptura prematura de membranas >18 horas como único factor de riesgo, expresa la no evidencia de que el uso sistemático de antibióticos disminuya la probabilidad de infección y mortalidad del recién nacido comparado con aquellos que no recibieron tratamiento con antibiótico. Recomienda entonces:

En RN a término aparentemente sanos; hijos de madre con RPM >18 horas o fiebre materna como único factor de riesgo; restricción del Crecimiento Intrauterino (RCIU) sin sospecha de infección clínica: observación clínica del recién nacido al lado materno sin iniciación de antibiótico o toma de paraclínicos.

La observación clínica es: al lado materno, por personal entrenado, por un periodo de 12 a 24 horas evaluando FC, FR, saturación, temperatura, tolerancia a la alimentación (presencia de vómito o distensión abdominal), patrón respiratorio, estado de conciencia. La evaluación se realiza a la hora, a las 2 horas y luego cada 2 horas durante las primeras 12 horas y cada 4 horas entre las 12 y 24 horas de vida del recién nacido.

En RN prematuros, en RN a término con historia materna de RPM >18 h y otro factor de riesgo asociado (corioamnionitis clínica, fiebre >38°C, dolor a la palpación y evidencia paraclínica de respuesta inflamatoria) o sospecha clínica de infección, se recomienda tomar cultivos de sangre y empezar tratamiento antibiótico profiláctico.

En mujeres gestantes, donde el tamizaje para estreptococo del grupo B se encuentre disponible, se recomienda tamizar a partir de la semana 35 de gestación.

Si el reporte del tamizaje es positivo, se debe iniciar el uso de antibiótico intraparto (Ampicilina o Penicilina).

Si al menos un factor de riesgo está presente (historia de recién nacido previo con enfermedad invasiva por EGB, infección urinaria confirmada por EGB en embarazo actual, parto prematuro y ruptura prolongada de membrana >18 h) se recomienda el uso de antibiótico intraparto (Ampicilina o Penicilina).

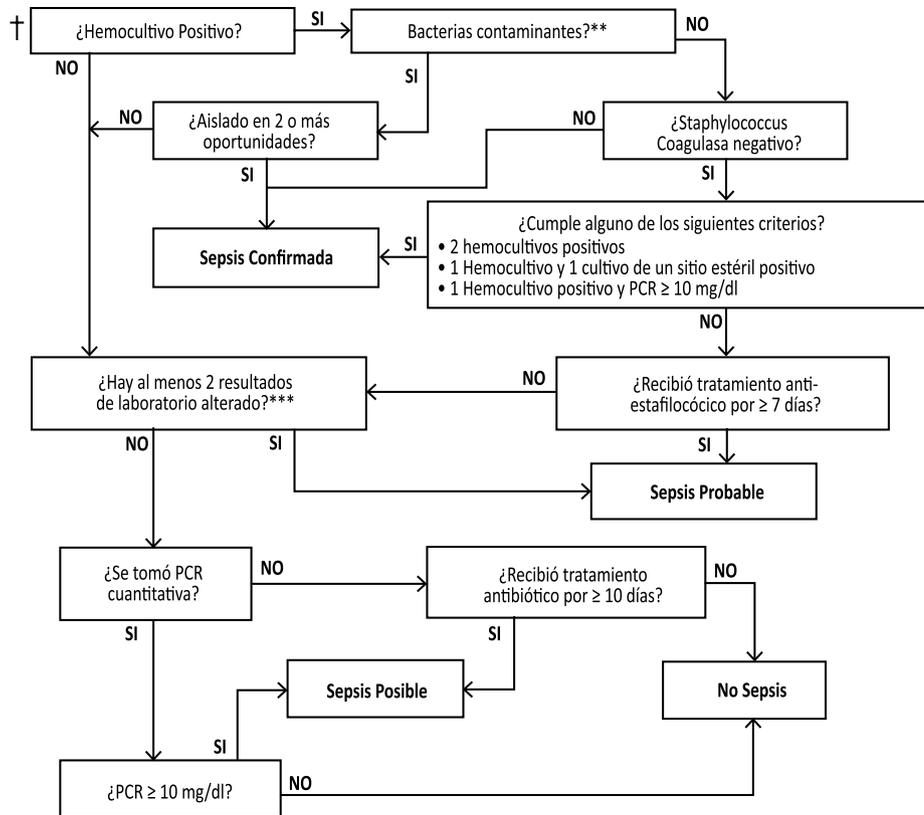
Como recomendación para toma de decisiones en este tipo de neonatos además de la guía colombiana sugerimos el algoritmo de Haque *et al.* (14), que propone definiciones para sepsis neonatal tardía basándose en variables clínicas y de laboratorio (Figura 1).

Los neonatos con signos clínicos de infección y un hemocultivo positivo son catalogados como sepsis confirmada.

Los casos con cultivo negativo y datos clínicos de sepsis son clasificados por las variables de laboratorio.

Si el paciente tiene al menos dos resultados de laboratorio alterados o un resultado de Proteína C Reactiva (PCR) mayor a 10 mg/dl se considera una sepsis probable.

Cualquier episodio que no cumpla estos criterios es considerado como sepsis descartada.



**Figura 1. Algoritmo para definición de sepsis neonatal**

† Se inicia el Algoritmo identificada una sospecha de sepsis.

\* Si no se tomó hemocultivo, se considera hemocultivo negativo y se sigue con el algoritmo para determinar si es una sepsis probable o posible.

\*\* Se consideran bacterias contaminantes: Corynebacterium, Propionibacterium, Penicillium o Diphtheroides.

Tomado de: Vera-Zea (3), Haque (14)

## CONCLUSIONES

1. El uso rutinario de antibióticos pre o intraparto para la Rotura Prematura de Membranas (RPM) disminuye el riesgo de infección del útero para la mujer embarazada. Pero no disminuye infecciones en el recién nacido.
2. No se requiere usar antibióticos profilácticos para disminuir la sepsis en los recién nacidos de término con un solo factor de riesgo para desarrollar infección.
3. La prematurez por sí sola es un evento de alto riesgo donde el uso de antibiótico no debe retardarse.
4. Se debe tener una guía de recomendación para los neonatos que presenten factores de riesgo

de sepsis, que se ajuste a nivel nacional y se adapte a nivel regional e institucional de acuerdo al tipo de flora de cada unidad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS. Reducción de la mortalidad de recién nacidos. Centro de prensa, 2012. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs333/es/>
2. Ungerer RLS, Lincetto O, McGuire W, Saloojee H, Gulmezoglu AM. Antibióticos profilácticos versus selectivos para el tratamiento en recién nacidos a término de madres con factores de riesgo de infección neonatal. Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas; 2007, Número 4.

3. Zea-Vera A, Turin CG, Ochoa TJ. Unificando los criterios de sepsis neonatal tardía: propuesta de un algoritmo de vigilancia diagnóstica. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2014; 31(2):358-63.
4. 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. *The Lancet*. 2012; 379(9832):2151-61.
5. Ministerio de Salud y Protección Social, Guía de Práctica Clínica No. 6. Recién nacido: sepsis neonatal temprana. Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud-CINETES. Bogotá; 2013.
6. WHO. Collaborating center for training and research in newborn care. Division of Neonatology, Department of Pediatrics, All India Institute of Medical Sciences. Sepsis neonatal. Protocols 2014, New Delhi. Disponible en: [http://www.newbornwhocc.org/clinical\\_proto.html](http://www.newbornwhocc.org/clinical_proto.html)
7. Ministerio de Salud Pública. Sepsis neonatal. Guía de práctica clínica. Primera edición, Quito MSP; 2015. Disponible en: <http://salud.gob.ec>
8. Goldy Mazia. Estrategia regional en sepsis neonatal. Tratamiento de sepsis-enfoque global. Sesión de Elluminate; 2007. USAID.
9. AAP-American Academy of Pediatrics. Revised guidelines for prevention of early-onset group B streptococcal (GBS) infection. *Pediatrics* 1997; 99:489-96.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease Revised Guidelines; 2002.
11. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal Infectious Diseases. *Pediatr Clin North Am*. 2013; 60(2):367-89.
12. Schrag SJ, Zell ER, Stat M, Lynfield R, Roome A, Arnold KE, Craig AS, Harrison LH, Reingold A, Stefonek K, Smith G, Gamble M, Schuchat A. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *New England Journal of Medicine* 2002; 347:233-9.
13. Lopez AR, Hernandez GM, Domenech ME. Vertically transmitted bacteremias: to treat or not to treat? *Anales Españoles de Pediatría* 2001; 54:160-4.
14. Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2005; 6(3):S45-49.
15. 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 J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2005; 6(1):2-8.
16. 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; 40(5):587-90. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS. Sanford Guide. Antimicrobial Therapy Inc. 43a edition 2013. USA.
17. Gaitán SC, Camacho MG, Sepsis neonatal. *Revista Precop, CCAP* 13(2):7-26. Disponible en: [https://scp.com.co/precop-old/pdf/2\\_1.pdf](https://scp.com.co/precop-old/pdf/2_1.pdf)
18. V Flenady, J King. Antibióticos para la rotura de membranas antes del parto a término o cerca del término. *Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas*; 2002, Número 3, Art. No. CD001807.

19. Schuchat A, Wenger JD. Epidemiology of group B streptococcal disease. Risk factors, prevention strategies, and vaccine development. *Epidemiologic Reviews* 1994; 16: 374-402.
20. Chapman E, Mignini L, Abalos E. ¿Se deben usar antibióticos profilácticos para la rotura prematura de membranas antes o cerca del término? Resumen SUPPORT de una revisión sistemática. Mayo 2009. [www.supportcollaboration.org/summaries](http://www.supportcollaboration.org/summaries)
21. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS. *Sanford Guide. Antimicrobial Therapy Inc.* 43a edition 2013. USA.
22. Gerdes JS, Polin R. Early diagnosis and treatment of neonatal sepsis. *Indian Journal of Pediatrics* 1998; 65:63-78.
23. Garcia-Prats JA, Cooper TR, Schneider VF, Stager CE, Hansen TN. Rapid detection of microorganisms in blood cultures of newborn infants utilizing an automated blood culture system. *Pediatrics* 2000; 105:523-7.
24. Bellig LL. Neonatal sepsis. *eMedicine Journal* 2002; 3(7).
25. Anwer SK, Mustafa S. Rapid identification of neonatal sepsis. *Journal of the Pakistan Medical Association* 2000; 50:94-100.
26. Fischer JE, Bachmann LM, Jaeschke R. A readers' guide to the interpretation of diagnostic test properties: clinical example of sepsis. *Intensive Care Med.* 2003; 29(7):1043-51.
27. 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; 10(5):365-9.
28. 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; 26(S2):24-6.
29. Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics.* 1998; 102(4):E41.
30. Hengst JM. The role of C-reactive protein in the evaluation and management of infants with suspected sepsis. *Adv Neonatal Care.* 2003; 3(1):3-13.
31. Tripathi N, Cotten CM, Smith PB. Antibiotic use and misuse in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol.* 2012; 39(1):61-8.
32. Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 2011; 159(3):392-7.
33. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sanchez 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; 123(1):58-66.
34. 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; 118(2):717-22.