

ARTÍCULO
ORIGINAL

Dra. Martha Beatriz Rojas-Solís¹
Dr. Francisco Meza-Ortíz²

- 1 Hospital General de
Acapulco, Gro. Secretaría
de Salud.
2 Hospital General de
Acapulco, Gro. Secretaría
de Salud.

SOLICITUD DE SOBRETIRIOS:

Dr. Francisco Meza Ortiz,
Apartado Postal D-50, Centro
de Convenciones,
Acapulco, Gro. C.P. 39851

E-mail: dr_meza@yahoo.com

Hallazgos clínicos y de laboratorio en los pacientes con sepsis neonatal con germen aislado en un hospital de segundo nivel.

RESUMEN

Objetivo: Conocer la etiología, manifestaciones clínicas y alteraciones de laboratorio asociadas a sepsis en el servicio de Neonatología del Hospital General de Acapulco.

Material y métodos: Estudio analítico de observación, reporte de casos. Análisis de los expedientes clínicos de los pacientes con sepsis y germen aislado entre el 1 de enero de 1999 al 31 de Diciembre del 2000, estudiando 40 variables.

Resultados: Se encontraron 20 pacientes con sepsis con germen aislado, lográndose recuperar el expediente clínico sólo en 12 de ellos, la presentación de sepsis fue temprana en todos los casos, los gérmenes gram negativos (*Klebsiella* y *Serratia*) fueron los más comunes. El cuadro clínico fue inespecífico, lo que coincide con lo que se reporta en la literatura. La relación masculino, femenino fue de 1.4:1.

La prematuridad, bajo peso al nacer, ruptura prematura de membranas, fiebre materna y corioamnionitis no fueron estadísticamente significativos como factores de riesgo de sepsis.

En las alteraciones de la biometría hemática predominaron la trombocitopenia (75%), y la neutropenia (66.7%). La mortalidad fue de 16.7%.

Conclusiones: En la población estudiada los gérmenes gram negativos fueron los gérmenes más frecuentemente aislados. Las manifestaciones clínicas de sepsis fueron inespecíficas. El conocer los perfiles bacteriológicos de cada unidad permite establecer esquemas antimicrobianos de tratamiento en forma empírica que garanticen una adecuada cobertura de bacterias.

ABSTRACT

Objective: To know the etiology, clinical manifestations and alterations of laboratory associated to neonatal sepsis at Neonatology Department of the Acapulco General Hospital.

Methods: Analytical observational study, report of cases. Analysis of the medical files of the patients with neonatal sepsis and isolated germs between January 1st to 1999 to December 31, 2000, studying 40 variables.

Results: We found 20 patients with sepsis and isolated germ, but medical file was recovered only in 12 of them, the presentation of sepsis was early in all the cases, the gram negative germs (*Klebsiella* and *Serratia*) were most common. The clinical picture was inespecific, agreeing with the medical literature. The male: female relation was of 1.4:1. The preterm, low weight, premature rupture of membranes, maternal fever and chorioamnionitis was not significantly associated with neonatal infection. Thrombocytopenia (75%), and neutropenia (66.7%) was the predominant alterations of the complete blood count and differential. Mortality was of 16.7%.

Conclusions: In the studied population the gram negative germs were the more frequently isolated. The clinical manifestations of neonatal sepsis were inespecific. Knowing the bacteriological profiles and antibiotic sensitivity for each hospital allows to establish empirical treatment protocols that guarantee a suitable cover of bacteria.

INTRODUCCIÓN

La sepsis es un tema de interés en las unidades de Neonatología, su incidencia y mortalidad persiste elevada a pesar de los últimos avances terapéuticos y tecnológicos.¹ La incidencia varía entre 1-15.4 por 1000 nacidos vivos² El diagnóstico precoz no resulta fácil, pues los síntomas de inicio pueden ser mínimos o inespecíficos, la forma de presentación clínica puede ser de inicio temprano (las primeras 72 horas de vida), o tardío (después de las 72 horas a los 28 días).

La limitada expresividad clínica de la sepsis lleva a un retraso en el diagnóstico y tratamiento, por lo que se debe vigilar además de los síntomas sugestivos, otros indicadores hematológicos o serológicos. El diagnóstico específico de sepsis radica en la documentación microbiológica de la presencia del patógeno en el hemocultivo, el cual debe idealmente obtenerse antes de iniciar la terapia antimicrobiana. En muchos pacientes con sepsis es difícil documentar la bacteria causal. En los países latinoamericanos predominan las bacterias gram negativas y los estafilococos.²⁻⁴ En función de la sintomatología clínica principalmente, y de los datos de laboratorio habrá que instaurar un tratamiento antibiótico.⁵

Los antibióticos son los fármacos más importantes para disminuir los niveles de letalidad, ante germen desconocido el tratamiento inicial debe considerar el agente patógeno más probable, su sensibilidad, la edad del paciente, su estado inmunológico y el marco epidemiológico. En general se recomienda la combinación de un aminoglucósido con una penicilina semisintética. La mortalidad varía, entre 15-50%.⁶

Debido al alto riesgo de mortalidad es que finalmente, se medican más recién nacidos (RN) de los que en realidad tienen sepsis. Se estima que entre 11 y 23 RN no infectados reciben tratamiento antibiótico en la unidad de cuidados intensivos neonatales por cada sepsis comprobada.⁷ Entre 4.4% y 10.5% de todos los niños nacidos en EUA (130,000-400,000) reciben antibióticos sistémicos.⁸

El empleo de antibióticos innecesariamente puede favorecer la aparición de cepas de microorganismos más resistentes y virulentos.⁵

Conocer los perfiles bacteriológicos de cada unidad permite establecer esquemas antimicrobianos de tratamiento en forma empírica que garantizarán una adecuada cobertura de bacterias.²

Los objetivos del estudio fueron conocer la etiología, el comportamiento clínico y alteraciones de laboratorio asociadas a la infección sistémica neonatal en el Hospital General de Acapulco (HGA). Se diseñó un estudio de observación, retrospectivo, analítico y descriptivo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de sepsis y germen aislado en hemocultivo que se atendieron en el servicio de Neonatología del HGA del 1° de Enero de 1999 al 31 de Diciembre del 2000, se excluyeron los pacientes con diagnóstico de sepsis o choque séptico, en los cuales no fue posible aislar germen. De 20 pacientes con diagnóstico de sepsis con germen aislado, se eliminaron 8 porque no se encontró expediente clínico. Se utilizó un cuestionario con 40 variables: género, edad cronológica y edad gestacional por Capurro, antecedentes maternos prenatales (ruptura prematura de membranas, corioamnionitis, infección de vías urinarias, fiebre materna), peso, días de estancia intrahospitalaria, cuadro clínico, resultados de biometría hemática, gérmenes aislados, esquemas de tratamiento utilizados, días de antibióticos y mortalidad.

Las muestras de sangre utilizadas para los estudios se obtuvieron por punción venosa periférica previa asepsia en dos tiempos con iodopovidona y alcohol.

El medio utilizado para hemocultivo fue un frasco *Bactec Peds plus*, inoculando de 1 a 3 mL; colocándolo en incubadora *Bactec 9050*, de *Becton Dickinson*, a una temperatura de 37° C durante un período de 7 días, con verificación diaria durante éste lapso de la presencia o no de CO₂, indicativo de hemocultivo

positivo. Posteriormente se sembró en los siguientes medios: agar chocolate, agar *Mc Conkey* y agar *Biggy* y se les realizó frotis de Gram. Para la identificación de especies se utilizaron pruebas de oxidasa y catalasa; y para enterobacterias las pruebas bioquímicas: LIA (la cual detecta la decarboxilación y desaminación de lisina y la producción de ácido sulfhídrico), MIO (motilidad, producción de indol, decarboxilación de ornitina), TSI (mediante la fermentación de glucosa/lactosa, producción de gas y de ácido sulfhídrico), citrato de *Simons* (utilización de citrato), Fenilalanina (desaminación de fenilalanina), caldo urea, caldo Malonato, agar sal y manitol, en el caso probable de etiología por gram positivos se realizaron pruebas tales como coagulasa y catalasa en la búsqueda de estafilococo; se utilizó disco de ortopiquina y de bacitracina en la búsqueda de *Streptococcus pneumoniae*.

El estudio de biometría hemática reportó la fórmula roja y diferencial, bajo los métodos manual, (para la fórmula diferencial), y automatizado, (para la fórmula roja y diferencial). En el método automatizado se utilizó un aparato *Coulter*, modelo JT con reporte interpretativo empleando los reactivos Isotón 3, *Lyse SIII Dic* y *Coulter Clenz*. Y en cuanto a las alteraciones en la biometría hemática se tomaron los siguientes límites: hemoglobina (*Hb*) <14 g/dL para considerar anemia, leucocitos fuera del rango de 5000-25,000 para definir leucopenia o leucocitosis respectivamente, bandemia si la cuenta fue de >1500 células en banda por cL. y trombocitopenia si la cuenta de plaquetas fue de <100.000. El análisis estadístico univariado de los resultados se realizó con frecuencias simples, medias y el bivariado con el método de Mantel- Haenszel.

RESULTADOS

En los dos años de estudio hubo un total de 20 casos con sepsis y germen aislado, se eliminaron 8 por expediente extraviado; de los 12 neonatos incluidos, 7 (58.3%) fueron del sexo masculino y 5

(41.7%) del sexo femenino. En cuanto a la edad gestacional 6 (50%) fueron pretérmino y 6 (50%) de término. El tiempo de presentación de la sepsis fue de inicio temprano (dentro de las primeras 72 horas de vida) en todos los casos (100%). Dentro de los antecedentes maternos estudiados, no se encontró asociación entre éstos y el desarrollo de sepsis. De acuerdo a las gráficas de Jurado García, 7 pacientes (58.3%) fueron eutróficos y 5 (41.7%) hipotróficos.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en los pacientes con sepsis se presentan en la Tabla 1.

En cuanto a las alteraciones hematológicas predominó la trombocitopenia, encontrándose en 9 pacientes (75%), mientras que en los 3 restantes (25%) el recuento fue normal. Nueve pacientes (75%) tuvieron cuenta de leucocitos normal y 3 (25%) presentaron leucopenia; 2 casos (16.7%) tuvieron neutrófilos normales, 2 (16.7%) neutrofilia y 8 (66.7%) neutropenia. En el recuento de bandas totales 8 pacientes (66.7%) tuvo menos de 1000, 3 casos (25%) de 1000 a 1500 y un paciente (8.3%) tuvo más de 1500 bandas totales. La relación bandas/maduros encontrada fue menor de 0.2 en 10 casos (83.3%) y mayor de 0.2 en sólo 2 casos (16.7%) En cuanto a la hemoglobina, sólo 2 casos (16.7%) presentaron algún grado de anemia.

Los gérmenes que se aislaron en hemocultivos se presentan en la Tabla 2, predominando los gram negativos, sólo 1 caso (8.3%) reportó *Candida albicans*.

Las combinaciones de antibióticos iniciaron generalmente con el esquema clásico (betalactámico-aminoglucósido). Tres pacientes (25%) recibieron un esquema de antibiótico, 7 casos (58.3%) recibieron 2 esquemas y 2 pacientes (16.7%) recibieron 3 asociaciones diferentes. Los esquemas utilizados se muestran en la Tabla 3.

La duración del tratamiento antibiótico según esquema utilizado y germen aislado se muestra en la Tabla 4.

La letalidad en éste grupo estudiado fue de 16.7% (2/12).

Tabla 1. Manifestaciones clínicas

Manifestación	Número	Porcentaje
Hepatomegalia	11	91
Ictericia	10	83
Esplenomegalia	9	75
Letargia	9	75
Distermias	7	58
Irritabilidad	6	50
Cianosis	4	33
Rechazo al alimento	4	33
Dificultad respiratoria	3	25
Hemorragia	3	25
Oliguria	3	25
Petequias	3	25
Vómitos	3	25
Coloración marmórea	2	16
Succión pobre	2	16

Sólo se realizó proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular (VSG) en 2 pacientes.

DISCUSIÓN

La sepsis neonatal es una enfermedad que pone en peligro la vida del recién nacido y requiere de un diagnóstico temprano y apropiado.³

El espectro de organismos causales de sepsis neonatal temprana en los países en desarrollo muestra un predominio de organismos gram negativos, las infecciones por *Streptococo* del grupo B son raras. En los países desarrollados los gram positivos son los principales causales de sepsis temprana.⁴

El grupo de enterobacterias, entre ellas *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* se reportaron como los principales agentes etiológicos de la sepsis neonatal en México,^{2,3} en la serie de casos se encontró como agentes causales a microorganismos gram negativos *Klebsiella* y *Serratia*, y sólo un caso de *Candida albicans*.

Candida, junto con *S. epidermidis*, tradicionalmente se consideraban como colonizadores de

flora normal de piel e intestino, y en los últimos años mostraron un significativo incremento como patógenos responsables de infección sistémica del recién nacido.

La realización de pruebas de detección sistemática de sepsis ante la presencia de factores de riesgo de infección neonatal, aún en ausencia de síntomas en el recién nacido, tiene su justificación por la dificultad del diagnóstico clínico de sepsis neonatal ante la inespecificidad de los síntomas en ésta edad.⁵

Encontramos una frecuencia mayor en el sexo masculino de 1.4:1 coincidiendo con la literatura que habla de un predominio en varones.¹

La frecuencia de infecciones bacterianas neonatales varía de 1.5 a 15.4 por 1000 recién nacidos vivos. Entre 4.4 y 10.5% de todos los niños nacidos en los Estados Unidos reciben antibióticos sistémicos.⁸

La incidencia de sepsis en la zona no fue posible determinarla debido al tamaño de la muestra.

En cuanto a edad gestacional, tampoco hubo mayor incidencia en el grupo de pretérmino, como lo han mencionado otros autores,¹ encontrando en este estudio el 50% perteneciente a éste grupo de edad.

El peso para edad gestacional, tampoco fue significativo ya que sólo 5 casos fueron hipotróficos.

Todos los casos de esta serie fueron de sepsis temprana.

A pesar que se investigó la presencia de factores de riesgo no se encontraron datos significativos respecto a edad materna, ruptura prematura de membranas, fiebre intraparto, corioamnionitis, infección de vías urinarias materna, a diferencia de lo reportado por otros autores.^{5,8}

En esta serie de casos las manifestaciones de sepsis fueron inespecíficas, destacando el hecho de que un gran porcentaje de éstos presentó ictericia como manifestación de sepsis así como visceromegalias (hepatomegalia y esplenomegalia), otro dato importante fue la letargia. Aunque la hipotermia se refirió como signo común de sepsis neonatal,³ en el presente estudio una proporción similar presentó fiebre y un 41.7% se reportó como eutérmico.

Tabla 2. Gérmenes aislados

Germen	Aislamientos	Porcentaje
<i>Klebsiella ozaenae</i>	4	33
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	25
<i>Serratia spp.</i>	2	17
<i>Klebsiella spp.</i>	1	8.3
<i>Serratia marcescens</i>	1	8.3
<i>Candida albicans</i>	1	8.3

Las manifestaciones clínicas de sepsis observadas en nuestros pacientes fueron similares a las reportadas en la literatura, sin embargo, es importante considerar que por tratarse de un estudio retrospectivo, la presencia o ausencia de manifestaciones clínicas depende de si el médico tratante decidió describirlos en el expediente.

Tabla 3. Ciclos de antibiótico utilizados

Primer ciclo		
Asociación	Número	Porcentaje
Ampicilina-Amikacina	10	83
Dicloxacilina-Cefemime	1	8
Dicloxacilina-Ceftazidime	1	8
Segundo ciclo		
Asociación	Número	Porcentaje
Amikacina-Cefotaxima	3	25
Dicloxacilina-Cefepime	2	17
Dicloxacilina-Ceftazidime	1	8
Ampicilina-Amikacina	1	8
Ampicilina-Cefotaxima	1	8
Dicloxacilina-Amikacina-Cefotaxima	1	8
Tercer ciclo		
Asociación	Número	Porcentaje
Dicloxacilina-Imipenem	2	17

La limitada expresividad clínica de la sepsis puede llevar a un retraso en el diagnóstico y tratamiento, por lo que se debe vigilar la aparición de síntomas sugestivos y asociados a parámetros hematológicos o serológicos.¹

En poblaciones como la nuestra no se cuenta con valores de citología hemática de referencia para neonatos según edad gestacional y cronológica, existiendo rangos amplios considerados como normales.

Al aplicar los criterios de Manroe,^{9,10} a los resultados obtenidos en la biometría hemática de los pacientes, se apoya lo que se reporta en la literatura, encontrando en la presente serie una tendencia a la neutropenia; sin embargo aunque ésta se menciona como un factor de mal pronóstico, no se encontró una asociación significativa en los pacientes de este estudio que fallecieron. La neutropenia es un valor predictivo para sepsis sólo en el 27%, es también observada en condiciones no infecciosas como hipertensión arterial materna, asfixia severa y hemorragia periventricular.⁴

Se menciona que es frecuente encontrar leucopenia en los recién nacidos con sepsis debido a su baja reserva de neutrófilos en médula ósea, en el estudio la leucopenia no fue un dato muy común ni indicativo de pronóstico. El hallazgo hematológico más común fue la trombocitopenia. Existe evidencia que apoya la teoría de que las plaquetas se destruyen durante la infección bacteriana que condiciona que las formas jóvenes de mayor tamaño entren al torrente sanguíneo, con el consiguiente incremento del volumen plaquetario. Se describe a la anemia como hallazgo hematológica frecuente en los neonatos con infección bacteriana,³ no se corroboró ésta alta frecuencia a pesar de que se tomó la biometría hemática antes de cualquier hemotransfusión. La bandemia y la leucocitosis en el momento del diagnóstico se observó en menos de la cuarta parte de los pacientes, por tanto, éste hallazgo no es universal en casos de sepsis comprobada, tal y como reportaron otros.³

A pesar que durante muchos años se han propuesto otros índices de sepsis como la VSG o la

Tabla 4. Días de antibiótico intrahospitalarios

Caso	Germen	1er Esquema	2º Esquema	3er. Esquema	Motivo de Egreso
1	<i>Serratia marcescens</i>	2			Defunción
2	<i>Klebsiella ozaenae</i>	1	2		Defunción
3	<i>Klebsiella ozaenae</i>	6	8		Mejoría
4	<i>Klebsiella ozaenae</i>	5			Mejoría
5	<i>Klebsiella ozaenae</i>	6	14		Mejoría
6	<i>Candida albicans</i>	6	14		Mejoría
7	<i>Klebsiella spp.</i>	4	14	5	Mejoría
8	<i>Serratia spp.</i>	8			Mejoría
9	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	5	10	Mejoría
10	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	4		Mejoría
11	<i>Serratia spp.</i>	3	10		Mejoría
12	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	9		Mejoría

PCR,³ éstas no se realizaron en todos los pacientes. La elevación de la PCR, sobre todo la seriada, es para muchos autores un dato muy útil y con buena sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de sepsis neonatal,⁵ sin embargo otros autores mencionan que los niveles de PCR elevados asociados con infección bacteriana pueden o no ser evidentes hasta 12 a 24 horas después de aparecer los signos clínicos.¹¹

Quizá debido a la falta de información propia, se hace uso irracional de nuevos antibióticos. Uno de los propósitos de éste estudio fue identificar los principales agentes causales y definir sus patrones de sensibilidad, para así poder sugerir los esquemas de antibióticos más apropiados a las condiciones locales del hospital.

El conocer los perfiles bacteriológicos en cada unidad permite establecer esquemas antimicrobianos de tratamiento en forma empírica que garanticen una adecuada cobertura bacteriana.^{2,12} Para utilizar un tratamiento empírico cada unidad debe revisar periódicamente las infecciones para conocer los gérmenes más frecuentes y los antibióticos más útiles. La elección del antibiótico está guiada por la sospecha en cuanto al germen causal.¹²

En este medio existen dificultades técnicas para la obtención y realización de hemocultivos debido

a la falta de insumos tales como ropa estéril, medios de cultivo pediátricos, etc. Debido a la dificultad que representa el acceso al diagnóstico microbiológico oportuno en muchas regiones, es necesario contar con criterios económicos para decidir sobre el uso de antimicrobianos. En otros hospitales del país se utiliza la amikacina y una cefalosporina de tercera generación como antibiótico empírico de primera elección.¹² El costo elevado de éstos antibióticos y el potencial de las cefalosporinas para inducir el desarrollo de cepas multirresistentes a las mismas cefalosporinas y a otros antimicrobianos beta-lactámicos obliga a racionalizar su uso lo cual debe establecerse basándose en estudios costo-beneficio y costo-oportunidad, que se realicen dentro de las circunstancias económicas y epidemiológicas de cada hospital.

El tratamiento precoz con antibióticos es en definitiva el factor que más va a influir en el resultado final del proceso y sus complicaciones.¹

Se encontró que en el servicio de Neonatología del Hospital General de Acapulco se sigue utilizando la asociación betalactámico-aminoglucósido de primera elección. La terapia empírica con ampicilina más aminoglucósido cubre la mayoría de los patógenos sospechosos de causar sepsis temprana, sin embargo, los gérmenes aislados aparentemente

son resistentes a la asociación Ampicilina- Amikacina, ya que 9 de los casos estudiados, (75%) requirieron un segundo esquema de antibiótico y 2 de ellos, (16.7%) también un tercer esquema. Por ello pudiera ser útil iniciar en nuestro hospital el tratamiento empírico antimicrobiano con la asociación Cefotaxima-Amikacina, sin embargo, es mejor hacer esfuerzos por conocer la flora y sensibilidad que cambiar de esquema de antibiótico sin ésta evidencia.

Candida spp. es un patógeno común en infecciones nosocomiales, la terapia antimicrobiana es considerada como un factor de riesgo para la infección por hongos. En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Perinatología² se encontró un incremento de *Candida spp.* de 0.3/1000 a 1.3/1000, llama la atención que en nuestra serie de casos la incidencia de éste patógeno fue del 8.3%, recibiendo 2 esquemas diferentes de antimicrobianos y egresando por mejoría, pese a no recibir terapia específica con Anfotericina B contra etiología fúngica.¹³

En cuanto al uso de un segundo esquema en aquellos casos que no presentaron mejoría clínica con el primer ciclo de antibióticos, no se encontró predominio de alguna asociación, lo cual nos indica que el empleo de los antibióticos se basó sólo en el juicio del médico tratante, además, el cambio de antibiótico realizado no acompañó al reporte de hemocultivo y tampoco se tomaron cultivos al iniciar el cambio.

CONCLUSIONES

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con sepsis con germen aislado atendidos en el servicio de Neonatología del HGA son inespecíficas y coinciden con las reportadas en la literatura, sin embargo, los hallazgos de laboratorio en éstos pacientes, no pudieron compararse con otros porque no se realizaron completos y por el tamaño de la muestra.

Se sugiere continuar utilizando la asociación antibiótica Ampicilina-Amikacina hasta conocer la sensibilidad de los gérmenes aislados.

Es importante mejorar la infraestructura de los hospitales para que a todos los neonatos con sospecha de sepsis se les tomen biometría hemática, VSG, PCR, además de proveer de ropa estéril, campos, medios de cultivos y estudios de sensibilidad antibiótica para conocer etiología y sensibilidad de los gérmenes que predominan en nuestras unidades y hacer un uso más racional de los antibióticos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Álvarez-Martín T, Montero-Alonso R, Barbadillo-Izquierdo F, Sastre-Huerta E, Alonso-Álvarez B. Sepsis neonatal 1986-1996 Rev Esp Pediatr 1997; 419-424.
- 2.- Arredondo-García JL, Ortiz-Ibarra FJ, Solórzano-Santos F, Segura-Cervantes E, Beltrán-Zúñiga M. Etiología de la septicemia en una Unidad de Perinatología. Informe de siete años. Bol Hosp Infant Mex 1994; 51:317-323.
- 3.- Zamora-Castorena S, Murguía-de-Sierra MT. Cinco años de experiencia con sepsis neonatal en un centro pediátrico. Rev Invest Clin 1998; 50:463-470.
- 4.- Ahmed-Bhutta Z. Neonatal bacterial infections in developing countries: Strategies for prevention. Semin Neonatol 1999; 4:159-171.
- 5.- López-Almaraz R, Hernández-González MJ, Doménech-Martínez E. Bacteriemias verticales: ¿Tratar o no tratar?. Anales Españoles de Pediatría 2001; 54: 160-164.
- 6.- Casellas JM. Enfoque crítico del uso de ampicilina más cefotaxima como tratamiento empírico inicial para sepsis neonatal precoz. Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá 1997;16(3):127-132.
- 7.- Philip AGS. Decreased use of antibiotics using a neonatal sepsis screening technique. J Pediatr 1981; 98:795-799.
- 8.- Escobar G, De Kun L, Armstrong MA, Gardner M, Folck B, Verdi J, et al. Neonatal sepsis workups in infants <2000 grams at birth: A population-based study. Pediatrics 2000; 106: 256-261.
- 9.- Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. J Pediatr 1979; 95(1): 89-98.
- 10.- Weinberg AG, Rosenfeld CR, Manroe BL, Browne R. Neonatal blood cell count in health and disease. II. Values for lymphocytes, monocytes and eosinophils. J Pediatr 1979; 96(3): 462-466.
- 11.- Garner AM, Hodgman JE. Can fullterm and nearterm infants at risk for sepsis be managed safely without antibiotics?. J Perinatology 1999; 19(8) Part 1: 589-592.
- 12.- Gaitan-Meza JJ, Mancilla-Ramírez J, Arredondo-García JL, Alcalá-Padilla I, Ramírez-Valdivia JM, Antro-Redón J, et al. Etiología de sepsis neonatal y sensibilidad a los antibióticos en el Nuevo Hospital Civil de Guadalajara. Enf Infecc Microbiol Clin 1996; 16: 80-85.
- 13.- Saénz-Llorens X. Sepsis y Choque Séptico. En: Saldaña N, editor. Infectología Pediátrica. México: Trillas; 1996. p.p. 419-421.