



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL INTANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

**“EFICACIA Y SEGURIDAD DE ESQUEMA ANTIBIÓTICO PENICILINA G
SÓDICA CRISTALINA MÁS AMIKACINA EN EL MANEJO DE SEPSIS
TEMPRANA EN EL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA”**

**TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
SUBESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA**

**PRESENTA
DRA. ANA LUCÍA JUÁREZ GAVIÑO**

HERMOSILLO, SONORA

JULIO DE 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL INTANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

**“EFICACIA Y SEGURIDAD DE ESQUEMA ANTIBIÓTICO PENICILINA G
SÓDICA CRISTALINA MÁS AMIKACINA EN EL MANEJO DE SEPSIS
TEMPRANA EN EL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA”**

**TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
SUBESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA**

**PRESENTA:
DRA. ANA LUCÍA JUÁREZ GAVIÑO**

DR. JOSÉ JESÚS CONTRERAS SOTO
DIRECTOR GENERAL DEL HOSPITAL
INFANTIL E INTEGRAL DE LA MUJER DEL
ESTADO DE SONORA

DR. HOMERO RENDÓN GARCÍA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN, CALIDAD Y CAPACITACIÓN DEL
HOSPITAL INFANTIL E INTEGRAL DE LA MUJER
DEL ESTADO DE SONORA

DR. CARLOS ARTURO RAMÍREZ RODRÍGUEZ
PROFESOR TITULAR DE LA SUBESPECIALIDAD
DE NEONATOLOGÍA

DR. MANUEL ALBERTO CANO RANGEL
DIRECTOR DE TESIS

HERMOSILLO, SONORA

JULIO DE 2019

Agradecimientos

“Instruye al niño en su camino, y aun cuando fuere viejo, no se apartará de él”. Todo mi amor y gratitud a quienes con su amor y ejemplo han hecho de mí la persona que soy, mi familia, y todo lo que me han enseñado. A mi madre por su tenacidad y perspicacia, a mi padre por su templanza y bondad, a mi hermano por su resiliencia y visión, a mis abuelos por su ejemplo de fortaleza. A Ernesto García, Ricardo Rocha, Vladymir Cantú, Teresa Mendiola, Laura Caballero, David Álvarez y Horacio Muñiz, porque con su consejo y apoyo, me dieron la fuerza y valor para poder emprender mi travesía hacia tierras Sonorenses.

A mi familia foránea (Familia Pereida León, Miguel Robledo, Betania Sánchez, Rocío Blanco, Alejandra Carpio, Martín Martínez, Roberto Martínez, Jesús Adrián Guerra, César Parra, Raymundo Villanueva, Ybrahim Haros, Juan José Mata, Alejandro Carmona, Ulises Cázares, Erick Vargas, Laura Moreno, Jorge Vega, Diana Castro y Teresita Noriega) por las palabras y abrazos que me recargaron de pila para seguir siempre, por los momentos y festividades compartidas que llenaron de cosas buenas todos los demás espacios de mi vida dentro y fuera del hospital con sus risas, historias y cafés.

A mis compañeros del servicio de paramédicos, enfermería, laboratorio, rayos x, inhaloterapia y Dayna por su apoyo y que con su compromiso y entrega alimentaron siempre el deseo de la mejora constante para el beneficio de nuestros pacientes.

A los doctores Manuel Alberto Cano, Jesús Oscar Moya y Eder López Merlin en quienes encontré un ejemplo a seguir con el profesionalismo, integridad, calidad, calidez y congruencia que muestran en su desempeño profesional y personal y siempre me impulsaron a seguir yendo hacia adelante. Y al profesor Mauricio Frías que con su paciencia inenarrable me orientó sobre la realización de esta tesis.

A mis pacientes; quienes han sido el sentido y propósito principal de mis días en el hospital, los que me permitieron vivenciar el privilegio de poner en práctica lo plasmado en las páginas de los libros de medicina, y los que me permitieron reconocer y aceptar que en algunas ocasiones la vida es impredecible y va más allá de lo que nuestro entendimiento y ciencia puede llegar, desafiando estadísticas en algunas ocasiones y haciéndonos aceptarlas muy a nuestro pesar en otras.

Finalmente, y sobre todo, gracias a Dios y a la vida que ha puesto en mi camino a todos los anteriormente mencionados.

Resumen

Se estima que 4 millones de muertes neonatales ocurren en el mundo cada año y aproximadamente un tercio de estas se deben a enfermedades infecciosas, siendo la sepsis y meningitis bacterianas una de las principales causas de muerte neonatal, particularmente en los casos de recién nacidos de muy bajo peso al nacer. Si bien los estudios científicos han identificado factores de riesgo para sepsis, los más frecuentes patógenos responsables, los signos clínicos asociados con infección así como la sensibilidad y especificidad de los estudios diagnósticos y la toxicidad asociada a los tratamientos, el sobre tratamiento con antibióticos para esta patología continua siendo un problema persistente generando innecesarios daños y costos para los pacientes, así como un problema que ha venido incrementándose en el transcurso del tiempo, la resistencia bacteriana. Con la intención de determinar la eficacia de los esquemas antibióticos utilizados en la sepsis temprana neonatal, así como sus complicaciones, se analizaron los expedientes de 24 pacientes con diagnóstico de sepsis temprana en el servicio de neonatología del Hospital Infantil de Sonora en el lapso de Agosto de 2018 a Mayo 2019 de los cuales se conformaron dos grupos con similitud de características clínicas y riesgo de sepsis, dividiéndose equitativamente acorde al manejo antibiótico administrado, siendo un grupo de manejo con Penicilina G sódica más un aminoglucósido y el otro grupo Ampicilina más aminoglucósido, se registraron evoluciones clínicas, conteo leucocitario, conteo plaquetario, determinación de procalcitonina cuantitativa al final del tratamiento, esta información se analizó mediante paquete estadístico SPSS versión 22 con media y desviación estándar para las variables continuas y para evaluar diferencias estadísticas se utilizó la prueba de T de students. Para las variables cualitativas se estimó frecuencia y porcentaje y la prueba de chi cuadrada se utilizó para determinar diferencias significativas.

Los valores iguales o menores de 0.05 para p fueron considerados estadísticamente significativos. Posterior a esos resultados se encontró que el esquema antibiótico de Penicilina G sódica más aminoglucósido no mostró superioridad respecto al esquema de Ampicilina más aminoglucósido, sin embargo tampoco mostró inferioridad respecto a la eficacia y seguridad.

Palabra clave: Sepsis temprana, antibiótico, resistencia bacteriana.

Summary

It's estimated that 4 millions of infant's dead occurs worldwide every year, and about a third part of these deads are secondary of infeccious diease, being early onset sepsis and bacterial meningitis the main causes of infant dead in this group, these number increase in very low birth weight. Although all the cientific studies have identified the risk factors, the most common patogens and the sensibility and specificity of the diagnostic studies and the toxicity asociated to the pharmacological treatment, the overtreatment of these disease continues being a persistent problem that have been increasing through the years because of the innecessary damage and the bacterial resistance. With the intentiont to determinate the efficacy of the antibiotic therapies for early onset sepsis, and their complications, we realized a study in 24 patients with the diagnosis of early onset sepsis at the Hospital Infantil de Sonora (HIES) through August 2018 toMay 2019, the patients were divided into two groups with common clinic and sepsis risk, each group had an antibiotic treatment; the group 1 had Ampicilin plus Amikacin, the group 2 had Penicilin G plus Amikacin as treatment. We registered theclinical evolution, leukocyte count, platelet count and quantitative procalcitonin at the end of the treatment, these information were analyzed with the statistical package SPSS version 22 with standard deviation for the continous variable and T of Student test for the statistical differences. We used for significance the p-value less tan 0.05. After these evaluation we found that the treatment with Penicilin G plus an aminoglycoside didn't show superiority compared with Ampicilin plus and aminoglycoside, although it didn'tshow to be less effective about efficacy and safety.

Keywords: EarlyOnset Sepsis, Antibiotic, bacterial resistance.

Índice

Marco teórico	1
Planteamiento del problema	9
Pregunta de investigación.....	10
Hipótesis	10
Objetivos.....	11
Justificación	11
Marco metodológico	12
Consideraciones éticas.....	16
Financiamiento	17
Cronograma.....	17
Variables.....	18
Instrumento de medición.....	23
Resultados.....	23
Discusión	29
Conclusión.....	30
Bibliografía.....	32
Ficha de identificación.....	35

Marco teórico

La guía de práctica clínica define a la sepsis como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en presencia o como resultado de infección sospechada o confirmada, siendo la sepsis neonatal aquella manifestada dentro de los primeros 28 días de vida; y sepsis neonatal temprana como aquella en la cual la instauración de los síntomas inician antes de los primeros 7 días de vida extrauterina. Se considera un padecimiento con alta mortalidad y morbilidad. Siendo la causante de un estimado de 430,000 muertes neonatales a nivel mundial, equivalente al 15% de las muertes neonatales totales¹.

Los recién nacidos con sepsis temprana usualmente se presentan con síntomas durante las primeras horas posteriores al nacimiento; esto es debido a que usualmente la infección inicia ya sea intrauterinamente mediante transmisión vertical por líquido amniótico contaminado debido a una infección ascendente de bacterias del tracto genitourinario materno, o durante el proceso de parto².

Factores de riesgo.

Dentro de los factores de riesgo para este padecimiento tenemos los maternos, como la presencia de corioamnioitis, la cual podrá sospecharse en aquellas madres que cursen con fiebre intraparto, así como alteraciones de biometría hemática usualmente caracterizada por leucocitosis³. De igual manera la colonización materna por *Estreptococo* del Grupo B se

considera otro factor, ésta se podrá sospechar en los casos en los que la madre cuente con un cultivo recto-vaginal positivo para Estreptococo del Grupo B, antecedente de un hijo previo con infección congénita por Estreptococo, bacteriuria con aislamiento de Estreptococo del grupo B⁴; de igual manera existen factores propios del neonato como hipoxemia, acidosis, hipotermia y edad gestacional podrán contribuir tanto al riesgo como a la severidad de afectación, esto debido a la disrupción generada en su sistema de defensa.

Agentes etiológicos.

Si bien los patrones de agentes patógenos han ido modificándose a lo largo del tiempo, el Estreptococo del grupo B y Escherichia Coli continúan siendo de las principales causas de sepsis neonatal temprana, considerándose causales de aproximadamente dos tercios de los casos de sepsis temprana⁵.

Otras bacterias asociadas con sepsis neonatal incluyen:

Listeria Monocytogenes, la cual se encuentra en casos esporádicos y usualmente asociada durante brotes de listeriosis⁶.

Staphylococcus aureus: Dentro de los cuales se encuentran los Staphylococcus aureus meticilino resistente como patógenos potenciales⁷, sobre todo en aquellos casos en los que usualmente hay asociación de afectación de piel, hueso o articulaciones.

Enterococcus: Predominante en casos de recién nacido pretérmino, y muy raramente en caso de recién nacido a término considerados como sanos⁴.

De igual manera, aunque menos comunes, existen otros agentes etiológicos no bacterianos causales de sepsis neonatal temprana, dentro de los cuales podríamos mencionar Enterovirus, Virus Herpes Simple y Cándida.

Manifestaciones clínicas

Una de las características particulares en este universo de pacientes es la variación de expresión clínica, la cual puede dar un índice de sospecha desde el momento de monitorización anteparto en aquellos casos en los que se encuentre taquicardia fetal persistente, líquido amniótico teñido de meconio o nacimiento no vigoroso⁸, una vez que el paciente ha nacido, la expresión clínica variará, dependiendo de diversos factores, entre ellos, la edad gestacional y comorbilidades asociadas, pudiendo presentarse desde síntomas sutiles, hasta un deterioro progresivo y acelerado que culmine en choque séptico⁹.

Dentro de algunas de las principales expresiones clínicas de este padecimiento se encuentran:

Anteparto: Algunos de los principales signos durante la monitorización anteparto es la taquicardia fetal persistente, esto debido a una infección intra amniótica. De igual manera el líquido tenido de meconio, lo cual se asocia a un riesgo doblemente incrementado de riesgo de sepsis¹⁰.

Temperatura: La temperatura de un neonato infectado puede estar incrementada, disminuida, o normal⁹, sin embargo, esta expresión clínica variará, siendo más frecuente la hipertermia en

aquellos recién nacidos cercanos a embarazos a término, contrario a aquellos pacientes prematuros en los que usualmente se tiende a presentar la hipotermia. En ambos casos la tendencia es a una persistencia en la distermia.

Respiratorios y cardiocirculatorio: Estos son de las principales afectaciones en paciente infectados¹. Aproximadamente un 85% de los recién nacidos con un proceso séptico cursan con datos de dificultad respiratorio, como taquipnea, quejido espiratorio, uso de músculos accesorios, las apneas, aunque pueden presentarse, son menos comunes, ocurriendo en un 38% de los pacientes¹¹. La taquicardia, por el contrario, es un hallazgo constante, aunque, es inespecífico, Los datos de hipoperfusión e hipotensión son datos más sensibles y de severidad, sin embargo son de los hallazgos de presentación más posterior en la evolución clínica.

Otros de los hallazgos asociados con sepsis neonatal son Ictericia en un 35%, hepatomegalia 33%, debilidad de succión 28%, intolerancia a vía oral 25%, así como distensión abdominal en un 17% de los casos⁹.

Esta particularidad en la expresión del padecimiento, es la que confiere la relevancia para identificar tempranamente a aquellos pacientes con alto riesgo para sepsis de manera que se pueda prevenir alguna complicación oportunamente.

Evaluación

En aquellos neonatos que cursen con signos y síntomas sospechosos de sepsis, se deberá iniciar una pronta evaluación del paciente, desde la recopilación de factores de riesgo

maternos y durante el embarazo, condiciones perinatales, evolución posterior al nacimiento, y con base a estos factores llevar a cabo un análisis crítico para valorar conveniencia del inicio de manejo¹². Debido a que, como se mencionó anteriormente, los datos clínicos pueden ser muy sutiles, los exámenes de laboratorio pueden ser de ayuda para el estudio de estos pacientes, dentro de los auxiliares diagnósticos que podemos usar en estos casos son:

Hemocultivo: Un diagnóstico definitivo de sepsis neonatal será establecido por un cultivo de sangre positivo, los cuales deberán ser obtenidos mediante venopunción o punción arterial o mediante la toma de muestra de un acceso vascular estéril recién colocado, en el caso de pacientes recién nacido, consideramos un volumen de muestra óptimo al obtener 1 ml como mínimo, pudiendo considerarse una muestra de hasta 3 ml en aquellos que tengan un peso entre 3 a 5 kg¹³. Usualmente no se considera necesario realizar cultivo para agentes anaerobios. Respecto a los resultados y análisis de estos, se ha encontrado que acorde a las especificaciones de la tecnología aplicada en los análisis de estos se podrá encontrar positividad dentro de las primeras 24 a 36 horas¹⁴. Se podrá considerar positivo para sepsis en aquellos en los que se aisle un agente patógeno; si el agente aislado forma parte de la flora normal de la piel, o en aquellos en los que se aislen diversos microorganismos, consideraremos el resultado como una contaminación, más que una infección.

Biometría hemática: Un conteo hemático completo puede ser usado como una forma usualmente sencilla y accesible para inicio de la evaluación de aquellos pacientes con factores de riesgo o datos de infección. Sin embargo, deberá considerarse en conjunto, ya que una alteración en los resultados del hemograma por sí solo no puede ser considerado para un diagnóstico definitivo de sepsis. Dentro de las alteraciones que podemos encontrar en este

estudio tenemos alteración en conteo leucocitario, una anormalidad en los índices de neutrófilos, ya sea en la cuenta total, o en la relación bandas/neutrófilos, de igual manera se puede presentar alteración en el conteo plaquetario¹⁵.

Proteína C reactiva: La cual se encuentra incrementada en condiciones proinflamatorias, incluyendo sepsis, sin embargo, se debe tomar en cuenta que existen algunas condiciones no infecciosas que también pueden cursar con elevación de esta, incluyendo estrés fetal, parto distócico, asfixia perinatal, aspiración de meconio y hemorragia intraventricular, este marcador puede ser de utilidad durante la valoración de respuesta a manejo antibiótico una vez instaurado¹⁶.

Procalcitonina: La cual es un péptido precursor de la calcitonina. Es usualmente liberado por células de parénquima en respuesta a toxinas bacterianas, generando un incremento en los niveles séricos en aquellos pacientes que se encuentran cursando una infección bacteriana, por lo que se puede considerar como una herramienta útil para identificar a aquellos neonatos que están infectados. En 2015, se publicó una revisión sistemática sobre la sensibilidad de Procalcitonina para detección de sepsis neonatal, encontrándose una sensibilidad del 72 -79% y especificidad de 72 -90%¹⁷, no obstante, el resultado deberá ser interpretado acorde a los factores de riesgo y estado clínico del paciente.

Citocinas y otros biomarcadores: Algunas citosinasproinflamatorias como la Interleucina-6 y Factor de necrosis tumoral alfa, así como citosinas antiinflamatorias como Interleucina 4 e Interleucina 10 se encuentran incrementadas en pacientes sépticos con respecto a pacientes no infectados. Elevaciones de la expresión del antígeno CD64 también se consideran con una alta sensibilidad para identificar a pacientes sépticos¹⁸. Sin embargo, estos biomarcadores no son

usados rutinariamente debido al alto costo para su realización y porque ningún biomarcador se considera lo suficientemente confiable para diagnóstico de sepsis neonatal.

En la actualidad se cuenta también con modelos predictivos de riesgo para sepsis neonatal temprana con desarrollo y validación de uso clínico, incluyendo la calculadora de sepsis temprana. Ésta herramienta tiene utilidad para estimar el riesgo de sepsis temprana en recién nacidos basados en factores de riesgo dentro de los cuales se consideran condición clínica del recién nacido, temperatura materna máxima intraparto, estatus del Estreptococo del grupo B materno, la administración de antibióticos maternos, así como la edad gestacional, y el tiempo de ruptura de membranas. Esta estimación del riesgo puede ser usado como una herramienta de apoyo para guiarse sobre la decisión de manejo terapéutico.

Tratamiento:

Dentro de las indicaciones de recomendación de manejo antibiótico se encuentran aquellos casos en el que el paciente presente un marcado aspecto tóxico, aquellos síntomas asociados como inestabilidad térmica, afectación respiratoria, cardiocirculatoria o afectación neurológica o alto riesgo estimado acorde a la calculadora de sepsis neonatal temprana.

El esquema antibiótico empírico debe abarcar agentes activos contra Estreptococo del Grupo B hemolítico, así como idealmente otros organismos causantes de sepsis neonatal. La

combinación de ampicilina aunado a un aminoglucósido es considerado uno de los esquemas antibióticos preferidos, sin embargo, los patrones de resistencia de cada ubicación debe ser considerado¹⁹.

Dentro de los esquemas de manejo actuales en la sepsis temprana se encuentra el manejo con Ampicilina más un aminoglucósido, el cual puede ser gentamicina o amikacina.

La ampicilina es una penicilina semisintética bactericida. La depuración tiene lugar principalmente por vía renal y guarda relación inversa con la edad posnatal. En lactantes a término menores de 7 días, la vida media plasmática es de 4 horas aproximadamente.

Dentro de los efectos adversos que se han reportado en la literatura con los betalactámicos, alguno de los más comunes son reacciones adversas dermatológicas, ésta usualmente se presenta como un rash que puede ser inocuo, sin embargo, se debe sospechar una reacción grave en presencia de fiebre o eosinofilia, los cuales se asocian con enfermedades más graves. La leucopenia, la cual usualmente es reversible y es raro que los pacientes desarrollen una infección producto de la disminución en los leucocitos funcionantes. En casos menos comunes se pueden encontrar casos de nefritis intersticial, disfunción de nervio periférico o convulsiones. El mecanismo propuesto es la interferencia de los betalactámicos con la función inhibitoria del ácido gaminobutírico.

En el caso de la penicilina, alguno de los efectos que pueden causar en el paciente es la disfunción de la agregación plaquetaria a través del bloqueo de los sitios de unión en la superficie de las plaquetas, así como una afectación de la flora gastrointestinal normal y con

ello deteriorar la absorción de vitamina K. La cual puede ser exacerbada por insuficiencia renal. Se puede sospechar esta causa en aquellos pacientes con hemorragia que no presenten alteración de los tiempos de coagulación.

La penicilina G intravenosa también puede causar neurotoxicidad, sin embargo a altas concentraciones, pero también se pueden reportar neurotoxicidad en dosis más bajas en pacientes con función renal alterada, en presencia de hiponatremia o lesiones cerebrales preexistentes.

Los aminoglucósidos producen hipokalemia e hipomagnesemia. La secuela fisiológica más grave asociada a la hipokalemia es la arritmia cardíaca incluyendo taquicardia y fibrilación ventricular. La hipomagnesemia favorece la debilidad muscular que puede retardar el retiro del ventilador mecánico; de igual manera son bien conocidos por el potencial efecto sobre la función renal que poseen, El daño usualmente se presenta como una necrosis tubular aguda, usualmente no oligúrica y en la mayoría de las ocasiones, este suele ser un episodio reversible. Estos efectos usualmente están influidos por la dosis, la duración del tratamiento, el uso concomitante de otros medicamentos nefrotóxicos.

Planteamiento del problema

La sepsis es una causa principal de mortalidad y morbilidad en la población neonatal, por lo que la sospecha clínica conlleva usualmente a un inicio temprano de manejo en estos pacientes. Si bien, el manejo antibiótico puede ser una medida que salve la vida, se ha demostrado por medio de diversos estudios a través del tiempo que el sobreuso de manejos

antibióticos genera un desarrollo de bacterias multiresistentes, el cual se asocia a un incremento de la colonización bacteriana por cepas resistentes a antibióticos, de igual manera existe evidencia cada vez más creciente que los manejos prolongados de antibiótico durante el período neonatal se asocian a daños colaterales que puede afectar el sistema inmunológico y la población de células madre con un potencial impacto negativo en la salud futura del individuo, además de los eventos adversos propios de medicamentos específicos descritos en la literatura, de igual manera estas alteraciones comprenden un factor de prolongación de estancia intrahospitalaria, así como un incremento en las necesidades de recursos para su manejo.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la eficacia y seguridad del esquema antibiótico de Penicilina G sódica cristalina más Amikacina en el manejo de sepsis temprana en el hospital infantil del estado de Sonora?

Hipótesis

El tratamiento con penicilina G sódica cristalina más Amikacina es un esquema de manejo antibiótico con una eficacia y seguridad equiparable al manejo de Ampicilina más Amikacina en el tratamiento de la sepsis temprana.

Objetivos

General

Describir la eficacia y seguridad del esquemas antibiótico Penicilina G cristalina más aminoglucósido en el manejo de sepsis temprana en el Hospital Infantil del estado de Sonora.

Específicos

- Describir la eficacia del esquema antibiótico de Penicilina G más Amikacina en el manejo de sepsis temprana.
- Describir la seguridad del esquema antibiótico de Penicilina G más Amikacina en el manejo de sepsis temprana.
- Comparar la eficacia y seguridad entre los esquemas antibióticos de Penicilina G más Amikacina contra el esquema antibiótico de Ampicilina más Amikacina en el manejo de sepsis temprana.

Justificación

Debido al conocimiento actual sobre la colonización bacteriana de cepas resistentes a antibióticos y la alteración en la microbiota, ambos asociados a manejos de esquemas

antibióticos, existe la necesidad de un uso racional y responsable de esquemas eficientes y de espectro reducido que mejore la práctica de prescripción y genere una optimización de uso en el servicio de neonatología de manera que se logre una resolución adecuada del padecimiento a la vez que disminuya una contribución al desarrollo de resistencias bacterianas, sin representar una afectación al estado clínico del paciente.

Marco metodológico

Tipo de estudio

Ensayo clínico controlado.

Tamaño de la muestra

Un total de 24 pacientes se presentaron durante el período de Agosto de 2018 a Mayo de 2019 que nacieron en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora y que reunieron los criterios de selección.

12 pacientes grupo Ampicilina más aminoglucósido.

12 pacientes grupo Penicilina G sódica más aminoglucósido.

Criterios de inclusión

Pacientes con expresión clínica de sepsis dentro de los primeros 7 días de vida extrauterina.

Pacientes nacidos en Hospital Integral de la Mujer.

Criterios de exclusión

Pacientes cuyos padres no firmaron consentimiento informado.

Pacientes que fueron abordados quirúrgicamente.

Pacientes con mielomeningocele.

Pacientes con gastrosquisis.

Pacientes con VIH.

Pacientes con sífilis congénita.

Criterios de eliminación

Pacientes que iniciaron tratamiento a Hospital Infantil del Estado de Sonora y no culminaron tratamiento por traslado a otra unidad hospitalaria.

Se seleccionaron a los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión de protocolo, se inició manejo antibiótico el cual estuvo dividido en dos esquemas:

Esquema 1: Ampicilina más amikacina:

La ampicilina se dosificó a 50 mg/kg, ésta dosis se mezcló hasta una concentración de 100 mg/ml con solución salina 0.9%. La solución reconstituida fue utilizada dentro de la primera

hora después de efectuada la mezcla mediante administración intravenosa lenta, acorde a los siguientes intervalos:

Tabla 1. Dosificación de ampicilina		
Edad posmenstrual (semanas)	Posnatal (días)	Intervalo (horas)
< 29	0 a 7	12
30 a 36	0 a 7	12
37 a 44	0 a 7	12

Amikacina:

La amikacina fue administrada en infusión intravenosa mediante bomba de infusión durante 30 minutos, previo a su uso intravenoso se diluyó en solución salina 0.9% a una concentración de 5 mg/ml con dosificación acorde a la siguiente tabla.

Tabla 2. Dosificación de amikacina			
Edad posmenstrual (semanas)	Posnatal (días)	Dosis (mg/kg)	Intervalo (horas)
< 29*	0 a 7	18	48
30 a 34	0 a 7	18	36
>35	0 a 7	15	24
*Tratamiento con indometacina			

Esquema 2: Penicilina G sódica más amikacina:

Se reconstituyó un frasco de 5 millones de unidades con 8 ml de agua esterilizada inyectable obteniéndose una concentración final de 500 000 unidades/ml. Esta preparación fue dosificada a 50,000 UI/kg y se administró mediante infusión intravenosa en un lapso de 15 minutos.

Amikacina:

La amikacina fue administrada en infusión intravenosa mediante bomba de infusión durante 30 minutos, previo a su uso intravenoso se diluyó en solución salina 0.9% a una concentración de 5 mg/ml. La dosis se indicó acorde a los parámetros mostrados en la siguiente tabla.

Tabla 3. Dosificación de amikacina			
Edad posmenstrual (semanas)	Posnatal (días)	Dosis (mg/kg)	Intervalo (horas)
< 29*	0 a 7	18	48
30 a 34	0 a 7	18	36
>35	0 a 7	15	24
*Tratamiento con indometacina			

Se administró el esquema antibiótico acorde a estas consideraciones de preparación y horario, todos los medicamentos fueron administrados por el personal de enfermería del servicio de neonatología. Se vigiló diariamente la evolución clínica acorde a los parámetros de frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, tensión arterial y temperatura, los cuales fueron evaluados cada 3 horas por el personal de enfermería y posteriormente asentados en la hoja de registro de paciente.

Para evaluar la seguridad de los esquemas antibióticos se vigiló intencionadamente las siguientes complicaciones:

Neurológicas: Crisis convulsiva, mediante la observación directa del paciente durante la administración del medicamento.

Dermatológicas: Erupción maculopapular, urticaria, evaluada por observación directa del paciente durante la administración del medicamento.

Hematológicas: Neutropenia mediante análisis de biometría hemática.

Electrolíticas: Hiponatremia, Hipomagnesemia mediante reporte de electrolitos séricos.

Renales: Datos de toxicidad renal como disminución en flujo urinario o incremento de creatinina sérica.

Para valorar la respuesta al tratamiento se tomaron en cuenta los parámetros clínicos de frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, tensión arterial y temperatura. Así como el reporte de hemocultivo y los reactantes de fase aguda.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 22 para evaluar los resultados.

Consideraciones éticas

Existe diversa literatura en la cual se aprueba el uso de todos los antibióticos utilizados en este protocolo para tratamiento del padecimiento estudiado, por lo que existe evidencia científica de que los pacientes investigados en este estudio no presentan riesgo de sufrir algún daño como consecuencia directa inmediata o tardía del estudio. Se contó con consentimiento

informado firmado por el familiar o tutor directo del paciente en todos los casos. Los datos obtenidos fueron manejados con confidencialidad.

Financiamiento

El estudio no requirió de financiamiento externo al Hospital Infantil del Estado de Sonora. Se declara que no hay conflicto de intereses.

Cronograma

2019	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio
Selección del tema							
Revisión de literatura							
Recopilación de información							
Redacción de protocolo							
Recolección de datos							
Elaboración de bases de datos							
Análisis de información							

Variables

Nombre	Definición	Tipo	Medición
Recién nacido	Producto de la concepción desde el nacimiento hasta los primeros 28 días de vida extrauterina.		
Edad gestacional	Período comprendido desde la concepción hasta el nacimiento.	Cuantitativa continua de intervalo.	Semanas de gestación.
Sexo	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan a los individuos dividiéndolos en femeninos y masculinos.	Cualitativa nominal.	Niño / Niña.
Frecuencia	Número de respiraciones que	Cuantitativa	Número de

respiratoria	efectúa un ser vivo en un lapso específico.	discreta.	respiraciones por minuto.
Frecuencia cardíaca	Número de latidos cardíacos que efectúa un ser vivo en un lapso específico.	Cuantitativa discreta.	Numero de latidos por minuto.
Temperatura	Medida de la capacidad del organismo de generar y eliminar calor.	Cuantitativa discreta.	Grados centígrados.
Tensión arterial	Presión que ejerce la sangre contra la pared de las arterias al ser bombeada por el corazón.	Cuantitativa discreta.	Milímetros de Mercurio.
Taquicardia	Latido cardíaco que puede ser regular o irregular, pero que se encuentra incrementado con respecto a la edad y el nivel de esfuerzo físico o actividad.	Cualitativa nominal.	Presente/ ausente.
Bradycardia	Ritmo cardíaco menor al correspondiente con respecto a la edad.	Cualitativa nominal.	Presente /ausente.
Taquipnea	Respiración por encima de	Cualitativa	Presente /ausente.

	valores correspondientes con respecto a la edad.	nominal.	
Bradipnea	Respiración por debajo de valores correspondientes con respecto a la edad.	Cualitativa nominal.	Presente /ausente.
Apnea	Ausencia de respiración durante un período mayor de 20 segundos, o aquella que conlleva alteración cardiorrespiratoria, independientemente de su duración.	Cualitativa nominal.	Presente /ausente.
Hipertermia	Temperatura corporal por encima de los valores normales correspondientes.	Cualitativa nominal.	Presente /ausente.
Hipotermia	Temperatura corporal por debajo de los valores normales correspondientes.	Cualitativa nominal.	Presente /ausente.
Hipertensión	Presión arterial por encima de los valores correspondientes con respecto a la edad	Cualitativa nominal.	Presente /ausente.

	gestacional y los días de vida extrauterina.		
Hipotensión	Presión arterial por debajo de los valores correspondientes con respecto a la edad gestacional y los días de vida extrauterina.	Cualitativa nominal.	Presente /ausente.
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	Respuesta inflamatoria que traer por consecuencia una liberación descontrolada de mediadores que pueden causar daño hístico e insuficiencia múltiple de órganos.	Cualitativa nominal.	Presente /ausente.
Choque séptico	Síndrome séptico con hipotensión sistólica o disminución de la tensión arterial media correspondiente documentada.	Variable cualitativa nominal.	Presente /ausente.
Síndrome de disfunción	Presencia de alteraciones en la función de dos o más	Cualitativa nominal.	Presente /ausente.

multiorgánica	órganos de un paciente enfermo, que requiere de intervención médica para lograr mantener la homeostasis.		
Creatinina	Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular y en la sangre de los vertebrados y que se excreta por la orina.	Cuantitativa discreta.	Mg/dL.
Antibiótico	Sustancia química producida por un ser vivo o derivado sintético que mata o impide el crecimiento de ciertas clases de microorganismos sensibles.	Cualitativa nominal. Independiente.	Esquema Ampicilina más Amikacina / Esquema Penicilina más Amikacina.
Procalcitonina	Péptido precursor de la calcitonina que funciona como biomarcador de procesos sépticos bacterianos.	Cuantitativa discreta.	Ng/mL.

Instrumento de medición

Se tomaron en cuenta los valores de cuenta leucocitaria, número de plaquetas, así como la positividad o negativización de reactantes de fase aguda y los valores de signos vitales; de igual manera consideramos la necesidad de ventilación mecánica y/o soporte hemodinámico, así como la presencia de enterocolitis como datos de gravedad en la evolución del paciente durante el lapso de manejo antibiótico. Todos estos datos se registraron en una base de datos diseñada específicamente para el protocolo de investigación.

Resultados

De Agosto de 2018 a Mayo de 2019 se evaluaron los casos de pacientes ingresados al servicio de neonatología con diagnóstico de sepsis temprana, de los cuales 24 pacientes contaron con los criterios de inclusión, y no contaban con criterios de exclusión o eliminación. Se evaluaron las variables de signos vitales, conteo leucocitario, conteo plaquetario y riesgo acorde a la calculadora de riesgo para Sepsis temprana en cada caso particular, encontrándose que ambos grupos no mostraron diferencias (Ver cuadro 1).

Dentro de la muestra de 24 pacientes encontramos que 15 pacientes fueron de sexo masculino (62.5%) y 9 de sexo femenino (37.5%). Se analizaron los criterios clínicos para conformar el diagnóstico de sepsis temprana; la alteración más frecuente encontrada fue la respiratoria, presentándose taquipnea en 17 pacientes (70.8%) de los cuales 9 pertenecían al grupo de penicilina G cristalina más aminoglucósido y 8 al grupo de Ampicilina más aminoglucósido, se presentó bradipnea en 2 pacientes (8.3%) perteneciendo 1 paciente a cada grupo de esquema antibiótico evaluado, en segundo lugar se vio alteración de la termorregulación, con un 50% de los pacientes presentando hipotermia y sólo 1 paciente hipertermia (4.1%) y en

tercer lugar alteraciones en la frecuencia cardiaca con taquicardia en 8 pacientes (33.3%). Si bien la principal expresión clínica fue en el número de respiraciones por minuto, la saturación por oximetría de pulso al inicio del estudio se vio alterada sólo en 1 de los 24 pacientes (4.1%).

Respecto a las alteraciones en los estudios de laboratorio, al inicio del ensayo se encontró que en el grupo de Penicilina G sódica 2 pacientes presentaron leucopenia y 1 paciente leucocitosis, a su vez, en el grupo de pacientes manejados con Ampicilina, se encontró 1 paciente con leucopenia y 1 paciente con leucocitosis.

A las 72 horas de inicio de manejo farmacológico la presencia de taquipnea en el grupo de Penicilina G cristalina disminuyó a 4 pacientes, equivalente a una reducción del 50%; en el caso de la Ampicilina aún se reportó alteración en 7 pacientes en el mismo lapso, es decir, una reducción del 12.5% con respecto a la expresión clínica respiratoria inicial de este grupo.

Posterior a la realización completa del protocolo se evaluaron las mismas variables encontrándose significancia estadística en frecuencias cardíacas con una media de 131.1 en Penicilina y 121.8 en Ampicilina, en temperaturas máximas con una media de 36.8°C en Penicilina contra 33.9°C en Ampicilina, y temperaturas mínimas de 36.4°C en Penicilina contra 33.5°C de Ampicilina (información contenida en cuadro 2).

Sobre algunas de las complicaciones de recién nacidos con sepsis temprana, se encontró que un 8.3% del grupo de Penicilina requirió soporte hemodinámico, respecto al 16.7% del grupo de Ampicilina, así mismo hubo una diferencia entre el 16.7% de necesidad de ventilación mecánica en el grupo de Penicilina, contra un 75% de necesidad de ventilación mecánica en el

grupo de Ampicilina. En el caso de enterocolitis asociadas se encontró igualdad con un 25% de presentación en ambos grupos (Cuadro 3).

Cuadro 1.- Valoración clínica y de laboratorios basales al tratamiento con Penicilina
 contra Ampicilina en niños con sepsis temprana, HIES

Variable	Penicilina		Ampicilina		P
	Media	D.E.	Media	D.E.	
FC Máxima	158.9	8.8	151.0	15.5	.564
FC Mínima	136.2	9.6	131.8	10.6	.886
FR Máxima	69.3	9.5	64.8	7.1	.247
FR Mínima	48.6	7.2	51.9	8.3	.928
TA Sist Max	76.2	11.1	78.1	12.4	.956
TA Sist Min	56.0	5.7	59.3	11.5	.115
TA Diast Max	44.2	10.1	48.8	6.4	.133
TA Diast Min	28.3	6.0	31.5	7.1	.366
TA Media Max	53.7	8.3	56.3	11.7	.394
TA Media Min	38.6	7.7	41.3	7.6	.663
Temp Max	37.1	.44	37.0	.39	.413
Temp Min	36.2	.47	36.5	.51	.763
SPO ₂ Max	99.3	1.1	99.3	.78	.670
SPO ₂ Min	94.3	5.9	95.9	1.7	.065
Riesgo	9.2	1.7	20.1	19.4	.065
Leucocitos	12.5	4.3	13.3	5.6	.498
Plaquetas	209.4	105.9	300.2	80.7	.344

Valores de p estimados con la prueba de T de Student

Cuadro 2.- Valoración clínica y de laboratorios posterior al tratamiento con Penicilina
 contra Ampicilina en niños con sepsis temprana, HIES

Variable	Penicilina		Ampicilina		P
	Media	D.E.	Media	D.E.	
FC Máxima	151.0	9.8	142.6	46.5	.085
FC Mínima	131.1	11.4	121.8	45.8	.033
FR Máxima	56.3	9.7	54.4	21.9	.087
FR Mínima	45.6	5.7	43.9	20.0	.074
TA Sist Max	78.3	9.9	72.4	25.0	.217
TA Sist Min	58.9	8.2	58.0	21.1	.116
TA Diast Max	43.0	7.0	44.5	15.5	.273
TA Diast Min	34.2	5.2	32.9	13.7	.283
TA Media Max	55.4	8.0	55.2	18.5	.351
TA Media Min	45.75	6.7	43.0	14.1	.375
Temp Max	36.8	.23	33.9	10.6	.045
Temp Min	36.4	.33	33.5	10.5	.046
SPO ₂ Max	98.6	1.4	90.8	28.6	.054
SPO ₂ Min	93.9	7.7	88.6	27.9	.153
Leucocitos	12.1	5.0	24.6	15.3	.002
Plaquetas	261.2	106.3	253.2	92.7	.496
PCT	.251	.14	.30	.22	.162

Valores de p estimados con la prueba T de Student.

Cuadro 3.- Complicaciones en recién nacidos tratados con sepsis temprana tratados con Penicilina contra Ampicilina, HIES

Variable	Penicilina		Ampicilina		P
	n	%	n	%	
<i>Aminas</i>					
Si	2	8.3	1	16.7	
No	10	83.3	11	91.7	.537
<i>Ventilación mecánica</i>					
Si	2	16.7	9	75.0	
No	10	83.3	3	25.0	.004
<i>Enterocolitis</i>					
Si	3	25.0	3	25.0	
No	9	75.0	9	75.0	1.0

Discusión

En nuestro estudio se encontró afectación pulmonar expresada mediante taquipnea en un 70.8%, lo cual se acerca discretamente a lo descrito en la literatura internacional en la que se comenta que aproximadamente un 85% de los recién nacidos con un proceso séptico cursan con datos de dificultad respiratoria, como taquipnea, quejido espiratorio y uso de músculos accesorios; por otra parte, hubo una mayor brecha comparativa en porcentajes respecto a las apneas, ya que en nuestra población de estudio se encontró en el 8.3%, comparado a la literatura en la que si bien también se refieren como menos comunes, se encuentran hasta en un 38% de los pacientes¹¹.

Otros de los hallazgos asociados con sepsis neonatal son Ictericia en un 35%, hepatomegalia 33%, debilidad de succión 28%, intolerancia a vía oral 25%, así como distensión abdominal en un 17% de los casos⁹. Estos parámetros no fueron incluidos en nuestro estudio, se sugiere una segunda fase de estudio que incluya éstas variables con la intención de incrementar la sensibilidad de la expresión clínica en los pacientes neonatales infectados.

Hubo una concordancia completa respecto al tiempo de instauración de las manifestaciones clínicas ya que la mayoría de los pacientes neonatales presentan sintomatología en un período corto posterior al nacimiento, volviéndose la mayoría de estos sintomáticos dentro de las primeras 12 a 24 horas de vida.⁷ Esto se cumplió en el 100% de nuestros pacientes, quienes se mostraron sintomáticos dentro de las primeras 24 horas postnatales.

Respecto al rubro de los patógenos más frecuentemente responsables, la vigilancia bacteriológica del CDC encontró una prevalencia de Sepsis neonatal temprana secundaria a

Estreptococo del Grupo B de 0.23 casos por cada 1000 nacidos vivos en 2015, de los cuales los recién nacidos menores de 37 semanas de gestación representaron el 28% de todos los casos²⁰. Esto no pudo ser corroborado con nuestros resultados debido a que en los 24 pacientes estudiados no hubo aislamiento de microorganismo en hemocultivo.

Finalmente, respecto al manejo farmacológico de este padecimiento, encontramos que los principales patógenos causales se mantienen susceptibles a los antibióticos betalactámicos, de los cuales penicilina G y ampicilina son los más estudiados para esta infección, sin embargo, la penicilina G sódica cristalina, al tener un espectro menor con respecto a ampicilina, es el agente preferido para cubrir procesos infecciosos secundarios a Estreptococo del grupo B, aunque la ampicilina también es aceptable²¹. Los resultados de nuestro estudio concuerdan con la literatura al encontrar que tanto la Ampicilina como la Penicilina G sódica cristalina aunado a un aminoglucósido, en este caso Amikacina, son efectivos para el tratamiento de la sepsis temprana. Dentro de las limitaciones de este estudio es que se realizó en una subpoblación específica neonatal. Se recomienda una segunda fase en la que se evalúen otras variables como día de estancia intrahospitalaria o necesidad de cursos antibióticos posteriores para valorar más ampliamente la superioridad de conveniencia de uso de alguno de los esquemas propuestos.

Conclusión

- El esquema de Penicilina G sódica más Amikacina representaría un esquema antibiótico sin inferioridad de eficacia o complicaciones con respecto al esquema de Ampicilina más Amikacina.
- No hubo eventos adversos graves en uno u otro grupo.

- Se observó una mejoría significativa en la cuenta leucocitaria total de los pacientes manejados con Penicilina G sódica más Amikacina con respecto al grupo de Ampicilina más Amikacina.
- Se observó menor requerimiento de soporte ventilatorio en los pacientes manejados con Penicilina G sódica más Amikacina con respecto al grupo de Ampicilina más Amikacina.
- En cuanto a la presencia de enterocolitis no se mostró diferencia entre ambos grupos.
- Se apreció un mejor control térmico en los pacientes de penicilina G sódica más Amikacina, esto probablemente pudiera ser resultado de un esquema antibiótico más selectivo, produciendo una menor alteración de la flora bacteriana en general y por lo tanto una menor alteración de la homeostasis sistémica.
- Se encontró negativización de reactantes de fase aguda en ambos grupos.

Bibliografía

1. Oza S, Lawn JE, Hogan DR, et al. Neonatal cause-of-death estimates for the early and late neonatal periods for 194 countries: 2000-2013. *Bull World Health Organ* 2015;93(1):19-28.
2. Bailit JL, Gregory KD, Reddy UM, et al. Maternal and neonatal outcomes by labor onset type and gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202 (3): 1-12.
3. Puopolo KM, Draper D, Wi S, et al. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. *Pediatrics* 2011; 128 (5):55-63.
4. Kuhn P, Dheu C, Bolender C, et al. Incidence and distribution of pathogens in early-onset neonatal sepsis in the era of antenatal antibiotics. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010; 24(5):479-487.
5. Centers for Disease Control and Prevention. 2015. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, Group B Streptococcus, 2015. Disponible en www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/gbs15.pdf.
6. Okike I, Lamont R, Heath P. Do We Really Need to Worry About Listeria in Newborn Infants? *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32(4) :405-406.
7. Escobar GJ, Puopolo KM, Wi S, et al. Stratification of risk of early-onset sepsis in newborns \geq 34 weeks' gestation. *Pediatrics* 2014; 133(1): 30- 36.
8. Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, et al. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15(6):523 -528.
9. Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: *Infectious diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 8th ed, Remington JS, et al (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2016.

10. Escobar GJ, Li DK, Armstrong MA, et al. Neonatal sepsis workups in infants ≥ 2000 grams at birth: A population-based study. *Pediatrics* 2000;106 (2): 256 - 263.
11. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics* 2011; 127 (5):17 -26.
12. Flidel-Rimon O, Galstyan S, Juster-Reicher A, et al. Limitations of the risk factor based approach in early neonatal sepsis evaluations. *Acta Paediatr* 2012; 101 (12): 40 -44.
13. Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, et al. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J Pediatr* 1996; 129 (2):275 - 278.
14. Garcia-Prats JA, Cooper TR, Schneider VF, et al. Rapid detection of microorganisms in blood cultures of newborn infants utilizing an automated blood culture system. *Pediatrics* 2000; 105 (3):523 - 527.
15. Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, et al. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31(8):799 -802.
16. Macallister K, Smith-Collins A, Gillet H, Hamilton L, Davis J. Serial C- Reactive Protein Measurements in newborn infants without Evidence of Early -Onset Infection. *J. Neonatology* 2019; 116 (1) : 85 - 91.
17. Hedegaard SS, Wisborg K, Hvas AM. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis--a systematic review. *Infect Dis (Lond)* 2015; 47(3):117 -124.
18. Lynema S, Marmer D, Hall ES, et al. Neutrophil CD64 as a diagnostic marker of sepsis: impact on neonatal care. *Am J Perinatol* 2015; 32(4):331 -336.
19. Puopolo KM, Eichenwald EC. No change in the incidence of ampicillin-resistant, neonatal, early-onset sepsis over 18 years. *Pediatrics* 2010; 125 (5):1031- 1038.

20. Nanduri SA, Petit S, Smelser C, et al. Epidemiology of invasive early-onset and late-on set group B streptococcal disease in theUnitedStates, 2006 to 2015: multi state laboratory and population-based surveillance. *JAMA Pediatr.* 2019; 173 (3) : 224 – 233.
21. PuopoloKM, Lynfield R, Cummings J, et al. Management of infants at Risk for Group B Streptococcal Disease. *Pediatrics*2019 ; 144 (2) : 1- 17.

Datos Del Alumno	
Autor	Dra. Ana Lucía Juárez Gaviño
Teléfono	811 313 49 63
Universidad	Universidad Nacional Autónoma De México
Facultad	Medicina
Datos Del Director De Tesis	Dr. Manuel Alberto Cano Rangel
Datos De La Tesis	Ensayo clínico controlado.
Título	“Eficacia y seguridad de esquema antibiótico penicilina g sódica cristalina más amikacina en el manejo de sepsis temprana en el Hospital Infantil Del Estado De Sonora”
Palabras Clave	Sepsis temprana, antibiótico, resistencia bacteriana
Número De Páginas	34