

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**SEPSIS NEONATAL TEMPRANA EN EL MUNDO: ASPECTOS GENERALES,
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DIAGNÓSTICAS Y FACTORES DE RIESGO**

MONOGRAFÍA

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

Katherine Estefania López Sigüenza

María Inés Cámara Vargas

Médico y Cirujano

Guatemala, septiembre 2022



USAC
TRICENTENARIA

COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-



El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG–, de la **Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, hacen constar que las estudiantes:

1. KATHERINE ESTEFANIA LÓPEZ SIGÜENZA 201407468 3017680050101
2. MARÍA INÉS CÁMBARA VARGAS 201500680 3606057960101

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulada:

SEPSIS NEONATAL TEMPRANA EN EL MUNDO: ASPECTOS GENERALES, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DIAGNÓSTICAS Y FACTORES DE RIESGO

Trabajo asesorado por el Dr. Allan Guillermo Guerrero Gatica y, revisado por la Dra. María Alejandra Monterroso Soberanis, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el trece de septiembre del año dos mil veintidós




Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora



Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
Decano



COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-



La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la **Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, HACE CONSTAR que las estudiantes:

1. KATHERINE ESTEFANIA LÓPEZ SIGÜENZA 201407468 3017680050101
2. MARÍA INÉS CÁMBARA VARGAS 201500680 3606057960101

Presentaron el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulada:

SEPSIS NEONATAL TEMPRANA EN EL MUNDO: ASPECTOS GENERALES, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DIAGNÓSTICAS Y FACTORES DE RIESGO

La cuál ha sido revisado y aprobado por la **Dra. Bremily Kenelma Chinchilla Menéndez**, profesora de la COTRAG y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el trece de septiembre del año dos mil veintidós.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora



Guatemala, 13 de septiembre del 2022

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Le informamos que nosotras:

1. KATHERINE ESTEFANIA LÓPEZ SIGÜENZA
2. MARÍA INÉS CÁMBARA VARGAS

Presentamos el trabajo de graduación titulado:

SEPSIS NEONATAL TEMPRANA EN EL MUNDO: ASPECTOS GENERALES, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DIAGNÓSTICAS Y FACTORES DE RIESGO

Del cual el asesor y revisora se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor:

Dr. Allan Guillermo Guerrero Gatica

Revisora:

Dra. María Alejandra Monterroso Soberanis
Registro de personal: 20140450

Dra. María Alejandra Monterroso
Médica y Cirujana
No. 16,618

DEDICATORIA

A Dios, por el milagro de la vida, por ser nuestra fiel compañía, nuestro aliento, por darnos los dones y vocación que nos han permitido realizar cada una de las acciones que nos han llevado por este camino.

A nuestros padres y hermanos: Jorge René, Adda Valeska, Sandra Sigüenza, Edwin López, Jorge Augusto, Andrea María, Alexander y Franklyn por su amor infinito, por ser la fuerza que nos impulsa a seguir adelante, por ser guías, consejeros, por creer en nosotras, en nuestro futuro y por su apoyo incondicional día con día.

A todas las personas que en el trayecto se convirtieron en pilares fundamentales para nuestro crecimiento personal y profesional, por darnos la dicha de compartir esta etapa llena de emociones y aprendizaje, por su amor y apoyo incondicional.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por las incontables bendiciones recibidas, las habilidades y la fortaleza para culminar nuestro primer logro profesional.

A nuestras familias, quienes con su amor y apoyo incondicional nos han dado fortaleza para seguir adelante cada día.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala y la Facultad de Ciencias Médicas, por ser nuestra casa de estudios, nuestro segundo hogar y permitirnos formarnos como profesionales.

A nuestro asesor Dr. Allan Guerrero y revisora Dra. María Alejandra Monterroso, por acompañarnos y guiarnos en la elaboración del presente trabajo.

A nuestros primos, tíos, abuelos: gracias por su apoyo y cariño desde la infancia hasta la actualidad.

A mi gran amiga y compañera de trabajo: Inés Cambara, quien a lo largo del camino se convirtió en más que una amiga, gracias por ser mi familia, por tu apoyo incondicional y por los incontables momentos que hemos vivido.

A mi novio: Fares Josafat, por llegar a mi vida en el momento justo, por creer en mí y apoyarme en mis días buenos y malos.

A mis primeros amigos de la universidad: Leslie y Marco, gracias por haberme acompañado en estos primeros días en los que todo era nuevo y no conocía a nadie. Les recuerdo con un cariño sumamente especial.

A mis amigas: Alexandra, Katherine, Andrea y Geraldine, gracias por brindarme su amistad en las diferentes etapas de la carrera, por cada momento de alegría y preocupación que pudimos compartir y de todas las vivencias que se volvieron recuerdos inolvidables.



FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores, es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG-, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala –USAC-. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad y otras instancias competentes involucradas.

ÍNDICE

Prólogo.....	i
Introducción.....	ii
Objetivos	iv
Métodos y técnicas.....	v
Capítulo 1. Generalidades de sepsis neonatal temprana.....	1
Capítulo 2. Clínica y diagnóstico	10
Capítulo 3. Factores de riesgo.....	19
Capítulo 4. Análisis.....	28
Conclusiones.....	31
Recomendaciones.....	32
Referencias bibliográficas	33
Anexos	47

PRÓLOGO

El propósito de las autoras es describir los aspectos generales, las características clínicas, características diagnósticas y factores de riesgo de la sepsis neonatal temprana a nivel mundial.

La monografía se divide en cuatro capítulos: en el primero se describe las generalidades de la sepsis neonatal temprana, su definición, clasificación, epidemiología, etiología y fisiopatología. En el segundo se describe las características clínicas y diagnósticas de la sepsis neonatal temprana. En el tercero se describe los factores de riesgos maternos, asociados al parto, y los neonatales que favorecen el desarrollo de sepsis neonatal temprana. En el cuarto capítulo se analiza la información presentada en los capítulos anteriores. Por último, se presentan las conclusiones y recomendaciones.

La elaboración de este trabajo monográfico es el producto de gestionar información a través de la revisión exhaustiva y metodológica de materiales bibliográficos, seguido del análisis y síntesis de esta. Se tomaron en cuenta distintos tipos de bibliografía en los idiomas español e inglés en las cuales se exponen diferentes puntos de vista, que incluyen las conclusiones de las autoras mediante el desarrollo del tema.

Por María Alejandra Monterroso Soberanis

INTRODUCCIÓN

La sepsis neonatal se define como aquella situación clínica derivada de la invasión y proliferación de bacterias, hongos o virus en el torrente sanguíneo del recién nacido. Se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida.¹ Según el momento en el que se produce, se puede clasificar en: sepsis neonatal de inicio precoz (primeras 72 horas de vida) y sepsis neonatal de inicio tardío (después de 72 horas).¹

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en Ginebra en 2011, junto a la organización Save the Children determinaron que, a lo largo de dos décadas, la mortalidad por sepsis neonatal descendió, más rápidamente a partir del año 2000. A pesar de ello, se estimó que del total de muertes neonatales anuales a nivel mundial, alrededor del 25% serían a causa de sepsis neonatal en conjunto con otras infecciones de origen grave como neumonía.² En Guatemala, el Instituto Nacional de Estadística (INE) para el año 2019 reportó un total de 3,678 muertes en recién nacidos de 0 a 27 días de vida, e identificó a la sepsis neonatal dentro de las primeras causas de muerte neonatal inmediata y muerte neonatal temprana.³ A pesar de que la letalidad ha disminuido a lo largo del tiempo a razón del uso de antimicrobianos, se estima que del 2% al 3% de los neonatos a término y del 20 al 30% de los pretérmino morirán por sepsis neonatal. La mayoría serán recién nacidos menores a 1000 gramos de peso al nacer. A. menos la mitad de los neonatos a término serán ingresados a la unidad de terapia intensiva.⁴

La fisiopatología del desarrollo de sepsis neonatal establece la infección de los organismos patógenos en la piel y mucosas del recién nacido, con la posterior migración hacia el torrente sanguíneo luego de atravesar la barrera mucosa cutánea. El mecanismo de transmisión puede ser vertical, a causa de microorganismos localizados en el canal vaginal materno, y también por patógenos que se encuentran en centros de atención. Es considerada de carácter nosocomial y afecta al recién nacido por medio de fómites y contacto con el personal de salud.⁵ El estreptococo del grupo B y E. Coli son los principales agentes patógenos reportados en la mayoría de casos de sepsis neonatal temprana; sin embargo, las infecciones L. monocytogenes, especies de enterococcus, streptococcus viridians se encuentran relacionadas con la bacteriemia o la sepsis de inicio precoz.⁶

El cuadro clínico de la sepsis neonatal no es específico. El recién nacido puede presentar rechazo e intolerancia a la alimentación, dificultad respiratoria, apneas, alteraciones de la termorregulación, pérdida de tono muscular e ictericia prolongada.⁷ Respecto a las herramientas diagnósticas se ha demostrado que la toma de hemocultivos periféricos distintos permite la mayor probabilidad de identificar el agente contaminante causal de la sepsis. Además de estas pruebas coadyuvantes como la hematología y sus derivados, procalcitonina y proteína C reactiva (PCR) son recomendadas por su alta sensibilidad y especificidad, las cuales no solo contribuyen al diagnóstico certero sino también al monitoreo de la eficacia del tratamiento.⁸

Existen diversos factores de riesgo que se relacionan con el desarrollo de sepsis neonatal temprana. Dichos factores pueden comprenderse durante las etapas prenatal, perinatal y postnatal, entre los cuales podemos encontrar: enfermedades maternas como corioamnionitis, preeclampsia e infección vaginal, edad gestacional, ruptura prematura de membranas ovulares (RPMO), trabajo de parto prolongado, bajo peso al nacer y prematuridad.⁹

La presente monografía tiene como objetivo responder a la pregunta de investigación ¿cuáles son los aspectos generales, características clínicas, diagnósticas y los factores de riesgo para el desarrollo de sepsis neonatal? Se efectuará una búsqueda de información relevante y actualizada a través de metabuscadores como Google Scholar, Scielo, BVS, pubmed, con la ayuda de descriptores de las ciencias de la salud DeCs y Medical Subject Headings (Mesh).

Finalmente, con la recopilación y posterior revisión de los artículos y documentos seleccionados se redactan cuatro capítulos: el primero presenta definiciones, clasificación, epidemiología, etiología y fisiopatología, así como las generalidades de sepsis neonatal temprana, cuáles son los factores etiológicos más frecuentes de esta, sus tendencias epidemiológicas y comprender la forma en la que se origina. En el segundo capítulo se describen las características clínicas y diagnósticas de SNT, los signos y síntomas que la caracterizan y los estudios paraclínicos que contribuyen al diagnóstico de la enfermedad. El tercer capítulo describe los diversos factores de riesgo comprendidos en tres grandes grupos, los cuales son de origen materno, factores asociados al parto y factores neonatales. Ayuda a comprender las situaciones en las que tanto la madre como el recién nacido pueden ser vulnerables frente a la infección y se contribuye a su desarrollo. Por último, el cuarto capítulo comprende el análisis de toda la información previa recabada, para así obtener conclusiones y desarrollar recomendaciones con base en información con criterios de validez científica.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Describir los aspectos generales, características clínicas, diagnósticas y factores de riesgo asociados al desarrollo de sepsis neonatal temprana.

Objetivos específicos

1. Identificar la definición, clasificación, características epidemiológicas, etiología y fisiopatología de sepsis neonatal temprana.
2. Reconocer las características clínicas y diagnósticas asociadas a sepsis neonatal temprana.
3. Describir los factores de riesgo que se presentan con mayor frecuencia en el desarrollo de sepsis neonatal temprana.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

Selección de fuentes de información

La presente investigación se basa en una monografía de tipo compilatorio de diseño descriptivo, en la que se utilizó información con evidencia científica relevante y actualizada de fuentes primarias y secundarias en los idiomas inglés y español. Como fuentes de información bibliográfica se utilizaron artículos electrónicos de revistas científicas, documentos oficiales publicados, con antigüedad entre 2015-2022, los cuales incluyen definiciones, términos y datos estadísticos de relevancia; así como publicaciones fuera del límite de dicha temporalidad que no han sido modificados en años recientes y representan un hito de este. Los metabuscaadores utilizados fueron: Google Scholar, Scielo, HINARI, PubMed y BVS Guatemala.

Descriptores

Para la búsqueda de información se utilizaron descriptores correspondientes al tema de estudio, de los descriptores en ciencias de la salud se utilizaron “sepsis neonatal”, “factores de riesgo”, “prematurez”, “lesiones prenatales”, “cuidado prenatal”, “mortalidad prenatal”, “atención postnatal”. De los Medical Subject Headings (MeSH) se utilizaron “Neonatal Sepsis”, “Risk factors”, “neonatal birth”, “prenatal injuries”, “prenatal care”, “perinatal morality” y “post-natal care”. (Anexo 1)

Selección del material utilizado

Se procedió a introducir cada referencia bibliográfica en el gestor de Mendeley; se seleccionaron las referencias que cumplieran con los criterios de relevancia, alcance, tiempo y accesibilidad para responder a las preguntas de investigación previamente planteadas. Se utilizaron estudios de casos y controles, estudios retrospectivos, descriptivos y metaanálisis (Anexo 2). Por último, se procedió a la lectura completa de los textos para la posterior redacción de los capítulos de la presente monografía.

CAPÍTULO 1. GENERALIDADES DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA

SUMARIO

- Definición
- Clasificación
- Epidemiología
- Etiología
- Fisiopatología

A continuación, se presenta la definición y clasificación de la sepsis neonatal, su prevalencia, incidencia y mortalidad a nivel mundial. Posteriormente se presentan los principales factores etiológicos y mecanismos fisiopatológicos.

1.1. Definición

Desde el año 1992, cuando surgió la introducción del término y espectro de sepsis por el American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine, las definiciones estaban hechas y fueron aplicables en adultos. En años posteriores y producto de diversos consensos sobre el tema, se propusieron algunos criterios de diagnóstico específico para pediatría. En el año 2002 tuvo lugar una conferencia en la que participaron expertos para establecer aspectos específicos del espectro de sepsis en la edad pediátrica. El consenso internacional fue publicado posteriormente por la Pediatric Section of the Society of Critical Care of Medicine.⁹

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) se caracteriza por la presencia de por lo menos 2 de los siguientes cuatro criterios. La temperatura o recuento leucocitario debe ser anormal:

- Temperatura central: mayor a 38.5°C o menor a 36°C.
- Taquicardia: frecuencia cardíaca > 2 desviaciones estándar para la edad, no causada por estímulos externos o dolorosos, drogas de uso crónico o elevada persistencia inexplicada por más de 30 minutos a 4 horas; o para niños < 1 año bradicardia < p10 para la edad en ausencia de estímulos vagales, betabloqueantes, cardiopatía congénita u otra causa inexplicable por más de 30 minutos.
- Polipnea: frecuencia respiratoria > 2 desviaciones estándar para la edad o ventilación mecánica para un proceso agudo no vinculado a enfermedad neuromuscular o anestesia general.
- Leucocitos elevados o disminuidos para la edad (no secundario a quimioterapia) o > 10% de neutrófilos inmaduros.

La infección puede ser sospechada o probada, causada por cualquier agente microbiológico o un síndrome clínico asociado a una elevada probabilidad de infección.

Sepsis: SIRS en presencia o como resultado de una infección sospechada o comprobada.

La sepsis severa es la sepsis y uno de los siguientes criterios: disfunción cardiovascular o síndrome de dificultad respiratoria aguda, o dos o más disfunciones de órganos (disfunción neurológica, hepática, renal, hematológica). El shock séptico es la sepsis y disfunción cardiovascular.⁹

La sepsis neonatal es un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica causado por una infección que afecta a infantes menores de 28 días.^{10,11} En ella resaltan 3 elementos principales: signos de infección sistemática, respuesta desregulada del huésped y falla multiorgánica potencialmente mortal.¹²

1.2. Clasificación

- Sepsis clínica: neonatos que presentan signos y síntomas de sepsis neonatal, con o sin factores de riesgo.¹³
- Sepsis comprobada/cultivo positivo: neonatos con sepsis clínica con hemocultivos positivos.¹³
- Sepsis probable: signos y síntomas de infección con al menos 2 resultados anormales, en presencia de cultivos negativos.¹⁴
- Sepsis posible: signos y síntomas de infección, con proteína C reactiva o IL 6- IL 8 elevados, con cultivos negativos.¹⁴
- Sepsis descartada: ausencia de síntomas y signos de infección con resultados de laboratorio normales.¹⁴
- Sepsis nosocomial: infección que ocurre 48 horas posteriores al ingreso a la UCIN, sin antecedentes de infección al momento de admisión, con cultivo positivo o proteína C reactiva positiva en presencia de síntomas y signos clínicos de infección.¹⁴

De acuerdo con el momento de vida en que se presenta, la sepsis neonatal se puede clasificar en sepsis de inicio temprano o de inicio tardío. La manifestación de sepsis dentro de las primeras 72 horas corresponde a sepsis de inicio temprano. En los recién nacidos prematuros (menores a 37 semanas), se considera sepsis neonatal a aquella que ocurre dentro de las 44 semanas de edad postmenstrual.¹⁵ La sepsis neonatal de inicio tardío aparece después de las 72 horas de vida hasta los 28 días de vida extrauterina.^{16,17,18} La presencia de microorganismos

antes y durante el parto se relacionan con el desarrollo de sepsis neonatal temprana. Los patógenos que causan infección después del parto y los provenientes del entorno del recién nacido son causantes de la sepsis neonatal tardía.¹⁸

Algunos autores también han descrito una clasificación según la vía de adquisición de la infección: es la sepsis de transmisión vertical y horizontal. La sepsis de transmisión vertical consiste en la infección transmitida intraútero, al momento del parto o la lactancia materna; es decir, transmisión directa de madre a feto. Por otro lado, la sepsis de transmisión horizontal se refiere a la que tiene origen a partir del contacto con personas y objetos del entorno comunitario y hospitalario.¹⁹

1.3. Epidemiología

El período neonatal es la etapa más vulnerable para la sobrevivencia de los niños.²⁰ Los recién nacidos son más susceptibles a infecciones, debido principalmente a la inmadurez de su sistema inmunológico.²¹ La sepsis neonatal afecta principalmente a recién nacidos prematuros, ya que su frecuencia es inversamente proporcional a la edad gestacional del nacimiento y el peso al nacer.²⁰

La sepsis neonatal representa una importante causa de morbi-mortalidad en todo el mundo, especialmente en países catalogados como en vías de desarrollo. La epidemiología, factores de riesgo y el perfil etiológico de sepsis neonatal pueden variar entre países y regiones.²² De acuerdo con múltiples estudios, el 23% de los ingresos a unidad de cuidados intensivos neonatales son por sepsis neonatal, 4% presentan sepsis grave y 2% con shock séptico; la tasa de mortalidad aumenta debido al rápido deterioro de gravedad, hasta un 55%.²³

1.3.1. Incidencia

En una revisión sistemática-metaanálisis elaborado por Fleischmann et al en 2021, sobre la incidencia y mortalidad global de sepsis neonatal, se tomó como población total 2 797 879 recién nacidos vivos, en 14 países y 5 regiones.²⁴ Se identificaron 29 608 casos y se encontró una incidencia de 2824 por 100 000 nacidos vivos. El 87% de los casos identificados correspondieron a sepsis temprana. La incidencia estimada fue 1.4 veces mayor en la década pasada (2009-2018, 3930/100 000 nacidos vivos). Sin embargo, estos datos fueron basados en la información proveniente de países en vías de desarrollo, debido a una carencia de datos recientes en países desarrollados. La incidencia más alta se registró en países africanos. Se estimó que la mortalidad en este estudio fue de 17%.²⁴

Según el consenso de sepsis neonatal tardía de las asociaciones colombianas de neonatología e infectología, la incidencia de sepsis neonatal en países latinoamericanos varía de 49 a 170 por cada 1000 nacidos vivos.²⁵

1.3.2. Prevalencia

En un estudio del 2015, realizado en la unidad de cuidados intermedios e intensivos del Hospital Regional coronel Oviedo en Paraguay, se estimó que la prevalencia de sepsis neonatal fue de 6.44%. Así mismo, el dato obtenido fue comparado a cifras reportadas en otros países: 5.4% en Perú, 6.4-12.5% en México, 11.5% en Ecuador y 35% en Venezuela.²⁶

En el año 2019, la universidad de Bahir Dar en Etiopía elaboró un estudio para describir la magnitud de la sepsis neonatal, tomando en cuenta países en vías de desarrollo de las regiones de África, Asia y Latinoamérica. Los datos obtenidos y analizados mostraron que la prevalencia regional para el momento del estudio era de 38.56, 14.68 y 26.48 en África, Asia y Latinoamérica, respectivamente.²²

1.3.3. Mortalidad

La sepsis es una de las primeras causas de muerte neonatal en el mundo, junto a la prematuridad y complicaciones de parto. Es también la principal causa de fallecimientos en el período neonatal tardío, comprendido entre los 7 y 28 días de vida.²⁷ A nivel mundial, se estima que cada año mueren aproximadamente 4 millones de niños en el primer mes de vida, la mayoría en países subdesarrollados.²⁸ Las infecciones que se presentan en el período neonatal son un grave problema de salud pública, ya que son la causa de complicaciones y fallecimientos en las unidades neonatales.²⁰

En un estudio realizado entre 2000-2013, en el que se evaluaron las causas de muerte del período neonatal reportadas por 194 países, se evidenció que la tasa de mortalidad para sepsis neonatal fue de 15%. En el mismo estudio, se logró determinar que 2.8 millones de bebés murieron en el período neonatal y 430,000 de estos murieron por sepsis neonatal y otras infecciones severas.²⁹

Alves realizó un estudio transversal en Brasil (2018) en el que se describió el coeficiente de mortalidad por sepsis neonatal. Se determinó que la sepsis incrementa hasta 6 veces el riesgo de muerte y, a su vez, condiciona la permanencia en una unidad de cuidados intensivos, prolonga la sobrevivencia y favorece desenlaces fatales después de la primera semana de vida.³⁰

1.4. Etiología

La sepsis puede ser causada por diferentes microorganismos como bacterias, virus y hongos. Sin embargo, se ha documentado que en la mayoría de los casos donde se presenta esta patología, el agente causal es bacteriano. Los microorganismos que causan la sepsis neonatal temprana son diferentes a los que causan la sepsis tardía adquirida en la comunidad e intrahospitalaria.¹⁷

Así mismo, la literatura médica ha determinado que las características microbiológicas varían incluso según los países en donde se reporten los casos. El espectro de los agentes microbiológicos relacionados a sepsis neonatal en países de primer mundo es diferente al de los casos en países subdesarrollados. En el contexto de Latinoamérica, las cepas de *Streptococcus* del grupo B son poco frecuentes, mientras que las bacterias gram negativas son más prevalentes.³¹

1.4.1. Bacterias

Los microorganismos más frecuentemente asociados a sepsis neonatal temprana son *Streptococcus agalactiae* y *E. coli*.³² En menor frecuencia de los mencionados, *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae* no tipificable y otros bacilos gramnegativos han sido asociados a sepsis temprana. La sepsis de inicio tardío es producida también por la infección también por *Streptococcus agalactiae*, *E. coli*, *Listeria monocytogenes* y otras bacterias aerobias gramnegativas.³² En las unidades de cuidados intensivos neonatales, los patógenos que se aíslan con mayor frecuencia en los casos de sepsis tardía son los *Staphylococcus coagulasa-negativo*.³²

En un estudio del año 2016 realizado en el Hospital Nacional arzobispo Loayza de Lima, Perú, para determinar los patógenos más comunes causantes de sepsis neonatal, se reportó que *Staphylococcus spp* predominó en los aislamientos tanto de sepsis temprana como en sepsis tardía. Dicho hallazgo se pudo atribuir a la exposición de los neonatos a procedimientos invasivos y al tiempo de hospitalización prolongada.³¹ Otros agentes prevalentes descritos en dicho estudio fueron *S. epidermidis* y *S. aureus*. A pesar de que el *S. epidermidis* se considera comensal en seres humanos, puede convertirse también en un agente infeccioso debido a la interrupción de la barrera de la piel por la utilización de dispositivos médicos y la presión selectiva por el sobreuso de antibióticos.³¹ Actualmente se considera el patógeno mayormente relacionado con las infecciones adquiridas en unidades de cuidados intensivos neonatales. Afecta principalmente a

recién nacidos prematuros, con quienes se utilizan procedimientos sumamente invasivos como parte de su tratamiento.³³

En 2017 se realizó un estudio en el Hospital Nacional de Itagua, Paraguay, con el propósito de conocer la etiología y el perfil microbiológico de los microorganismos aislados en pacientes con el diagnóstico de sepsis neonatal tardía. Los resultados de dicho estudio evidenciaron que, tanto en el país como en la región de Latinoamérica, son predominantes los bacilos gramnegativos productores de betalactamasas de espectro extendido y *Staphylococcus* resistentes a meticilina, principalmente *Staphylococcus* coagulasa negativo. Otros microorganismos aislados fueron *A. baumannii* multi-resistente y *K. pneumoniae*. El aislamiento de *Acinetobacter* sp se debe a que es una proteobacteria que se encuentra en las superficies del mobiliario, lo cual es de difícil control y erradicación, por lo que puede causar brotes o casos esporádicos.³⁴

Se ha descrito a otros patógenos asociados a la sepsis neonatal en menor frecuencia: *Streptococcus pyogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Enterococcus faecalis*; en casos documentados de infección en la comunidad, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*.³²

1.4.2. Virus

A pesar de que la mayoría de las infecciones sanguíneas son causadas por bacterias, en neonatos solo el 25% de los hemocultivos resulta positivo, lo cual deja a muchos casos de deterioro clínico presuntivamente infeccioso, sin evidencia de patógeno bacteriano.³⁵ Las infecciones virales son comunes y, a su vez, subestimadas causas de infecciones en las áreas de intensivo neonatal.

En general, los virus que se asocian con mayor frecuencia a sepsis neonatal son: echovirus, enterovirus, parechovirus, virus coxsackie, adenovirus, virus del herpes simple.¹⁶

Se ha descrito casos de enfermedad severa por infecciones virales tanto en recién nacidos a término y pretérmino. Diversos patógenos virales se han reportado como posibles causas de sepsis neonatal tardía: coronavirus, enterovirus, metaneumovirus humano, parainfluenza, influenza, rinovirus y virus sincitial respiratorio, todos estos virus son asociados a larga permanencia intrahospitalaria, enfermedad grave, uso indiscriminado de antibióticos y brotes nosocomiales.³⁶

Cerone, Santos & Ríos realizaron en 2017 un estudio observacional prospectivo con el objetivo de determinar la frecuencia, etiología e impacto de las infecciones respiratorias virales en pacientes evaluados como casos de sepsis neonatal tardía. De 357 evaluados, a 29 (8%) se le detectó un virus. Los virus detectados según su frecuencia en orden descendente son: virus sincitial respiratorio, rinovirus humano, coronavirus humano, metaneumovirus humano y parainfluenza.³⁶

La sepsis neonatal también se ha observado y documentado en pacientes con infecciones por virus de herpes simple y parechovirus.³⁷ Se ha reportado pocos casos de sepsis causada por herpes virus, los cuales han tenido consecuencias fatales. Recientemente se ha reconocido que los enterovirus son causantes de meningitis, sepsis y síndrome febril sin foco aparente, tanto en neonatos como en infantes.³⁸ La infección por adenovirus humano no es muy frecuente, a pesar de que puede causar enfermedad diseminada y es potencialmente fatal. Los mecanismos de transmisión no son del todo claros. Sin embargo, se describe que podría ser adquirido por transmisión vertical, debido a múltiples reportes de infecciones del tracto genitourinario femenino. También podría adquirirse de forma horizontal, ya que este virus está asociado a casos de conjuntivitis y queratoconjuntivitis.³⁹ Otto, *et al.* realizaron en 2021 una compilación de 3 casos recientes de sepsis neonatal fatal, asociadas a infección por adenovirus de tipo 56 en los Estados Unidos. Dichos casos no compartieron algún nexo epidemiológico, pero al documentarlos, se determinó que su genoma era similar.³⁹

En abril de 2020, Coronado, *et al.*, de la Universidad de Texas, reportaron el caso de un paciente con diagnóstico de sepsis neonatal por Covid-19. Un neonato de 3 semanas de vida, que consultó con historia de congestión nasal de 2 días de evolución, taquipnea y disminución de la succión. Durante la evaluación e ingreso, el paciente presentó hipotensión, hipotermia y taquipnea. El paciente fue trasladado a una habitación de presión negativa, de la unidad de cuidados intensivos pediátricos, en donde se colocó bajo ventilación mecánica y se inició soporte hemodinámico. Se extubó al día 5 y fue trasladado a otro servicio de encamamiento. El hisopado de la prueba proteína C reactiva (PCR) para SARS-CoV- 2 que fue tomado al momento de ingreso, dio positivo en el día 6 intrahospitalario. El paciente egresó al 9º día, sin oxígeno suplementario. Al indagar sobre la fuente de contacto, se determinó que una de las ocho personas que vivían en la casa del paciente se encontraba sintomática. Sin embargo, ninguno de los otros familiares se realizó una prueba.⁴⁰

1.4.3. Hongos

Son los microorganismos menos frecuentemente aislados de esta patología. A pesar de ello, la sepsis por hongos puede ser invasiva. La población más susceptible es comprendida por prematuros de muy bajo peso al nacer, de quienes se estima que hasta el 5% tendrá una infección por hongos (*Candida* spp, específicamente) y el 20% de los recién nacidos cuyo peso sea menor a 1000 gramos, desarrollará una infección fúngica invasiva con altas tasas de mortalidad. Las especies que se han reportado con mayor frecuencia como causantes de infecciones oportunistas en prematuros son *Candida* y *Malassezia*. La *Candida* sp es la especie fúngica más prevalente en sepsis neonatal y la tercera causa de sepsis neonatal de inicio tardío. Se le atribuye una incidencia entre 1.5-15% y alta mortalidad. A pesar de ello, se ha notado un alarmante aumento de aislamientos de especies no albicans como *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. glabrata*.⁴¹

1.5. Fisiopatología

En el ciclo de la vida, el período neonatal representa una etapa de extrema susceptibilidad, atribuible a la inmadurez de las barreras primarias de defensa, lo cual confiere una predisposición importante a procesos infecciosos. La inmadurez del sistema inmune es el factor más importante que contribuye a una susceptibilidad aumentada para sepsis neonatal. Se ha determinado que los componentes de la inmunidad innata —interleucinas, factor de necrosis tumoral, interferón γ y sistema de complemento— se encuentran disminuidos en los casos de sepsis neonatal. Además, la función de los neutrófilos polimorfonucleares, macrófagos y linfocitos T que aún se encuentra poco desarrollada, limita la capacidad de estas células para inducir una adecuada respuesta inflamatoria. Otro aspecto importante respecto a la inmunidad adquirida es que el paso de transplacentario de inmunoglobulina G al feto se da alrededor de las 32 semanas de gestación. Lo anterior indica que los recién nacidos muy prematuros son aún más propensos y son quienes resultan más frecuentemente afectados por esta patología. Los agentes infecciosos ingresan al organismo, son detectados por el mismo y desencadenan mecanismos tanto celulares como humorales que producen una respuesta inflamatoria sistémica, de la cual variará su intensidad, según la virulencia de los agentes causales.^{42,43}

Se reconocen dos mecanismos para el desarrollo de sepsis neonatal: transmisión vertical y horizontal.

1.5.1. Transmisión vertical

Es causada generalmente por microorganismos que se encuentran en el tracto genitourinario materno, lo cual propicia a una contaminación del líquido amniótico, placenta, cérvix o el canal vaginal. El canal vaginal humano está normalmente colonizado por organismos

aerobios y anaerobios que pueden ascender en el momento que se produce la ruptura de membranas ovulares o antes de que inicie el trabajo de parto, y causar infección intraamniótica. Por lo tanto, el infante podría adquirir el agente patógeno ya sea intraútero o en el parto, por la exposición a los patógenos durante su paso por el canal de parto.¹⁰ Un ejemplo de ello es la corioamnionitis, que es una inflamación aguda de las membranas fetales, secundaria a una infección bacteriana.

Algunos procedimientos durante el embarazo como el cerclaje cervical o amniocentesis, los cuales interrumpen la cavidad amniótica, podrían aumentar el riesgo de una infección intraamniótica y, por consiguiente, de sepsis neonatal.¹⁹

1.5.2. Transmisión horizontal

Es causada por microorganismos que se encuentran en el entorno comunitario del recién nacido u hospitalario, secundario a los cuidados de pacientes que permanecen ingresados en los diferentes servicios de un hospital y procedimientos invasivos. Es decir, la sepsis de inicio tardío está fuertemente relacionada a la atención sanitaria.⁴⁴

La función disminuida de los neutrófilos y las bajas concentraciones de inmunoglobulinas aumentan la susceptibilidad de neonatos prematuros a infecciones sistémicas. Los infantes están expuestos a microorganismos que podrían volverse patógenos en quienes tienen un sistema inmune inmaduro. El tener contacto con personal que labora en un hospital, miembros de la familia enfermos, algunos recursos nutricionales y el uso de equipo contaminado representan una fuente de exposición hacia agentes infecciosos.³²

La infección de inicio tardío ocurre más frecuentemente en pacientes que tienen colocado un catéter venoso central, en comparación a otros infantes que no poseen uno.³²

CAPÍTULO 2. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

SUMARIO

- **Características clínicas de sepsis neonatal temprana**
- **Características diagnósticas de sepsis neonatal temprana**

A continuación, se describe el cuadro clínico que desarrollan los recién nacidos con sospecha de sepsis neonatal temprana y posteriormente las herramientas paraclínicas, laboratoriales y de imagen que componen el diagnóstico.

2.1. Características clínicas de sepsis neonatal temprana

El cuadro clínico de la sepsis neonatal no es específico. El recién nacido podría presentar: rechazo e intolerancia a alimentación, dificultad respiratoria, apneas, alteraciones de la termorregulación, pérdida de tono muscular e ictericia prolongada. Debido a los hallazgos relativamente sutiles que se observan al momento de realizar el examen físico, los recién nacidos tienen riesgo de retraso en el reconocimiento de la sepsis, hasta que se surjan otros hallazgos clínicos más ominosos y valores anormales en los signos vitales.^{16, 45}

Todos los signos y síntomas, aunque inespecíficos, se desarrollan como respuesta inflamatoria sistémica del recién nacido, además de otros síntomas que afectan los distintos sistemas y órganos. Algunos indicadores clínicos sugestivos de sepsis neonatal podrían ser: distrés respiratorio, hipoxia, apnea, palidez, cianosis, mala perfusión, taquicardia, bradicardia, hipotensión, persistencia de la circulación fetal, oliguria, apatía, irritabilidad, convulsión, hipotonía e hipertonía, vómitos, diarrea, distensión abdominal, inestabilidad térmica, hipoglicemia o hiperglicemia.^{46,1}

Los síntomas iniciales podrían ser escasos y pueden incluir únicamente apnea o taquipnea con retracciones, aleteo nasal, gruñidos o taquicardia.³² Dentro de las manifestaciones más tardías de sepsis neonatal se puede incluir: falla ventilatoria, hipertensión pulmonar, falla cardíaca, falla renal, disfunción hepática, shock, edema cerebral, insuficiencia adrenal, trastornos relacionados a alteraciones de médula ósea y coagulación intravascular diseminada.³²

En pacientes con sospecha de sepsis se pueden tomar en consideración los siguientes criterios clínicos: temperatura central mayor a 38.5 grados centígrados o menor a 36 grados, o temperatura axilar mayor a 38 grados o menor a 35.5, mal aspecto general, equimosis e hipotensión arterial.⁴⁷

Un estudio realizado en Guatemala en 2017 sobre la caracterización clínica y microbiológica de pacientes con sepsis neonatal determinó que dentro de las características clínicas más frecuentes se encontraban las de origen circulatorio como piel moteada, prolongación del tiempo de llenado capilar (mayor a 3 segundos), coloración pálido-grisácea en piel y alteraciones en el flujo periférico. Además, trastornos de la termorregulación, alteraciones respiratorias como aumento en la frecuencia respiratoria, respiración irregular, desaturaciones y apnea, incremento del soporte ventilatorio, así como distensión abdominal, alteraciones neurológicas y letargia.⁵

El estudio “Factores clínicos y laboratoriales asociados al diagnóstico temprano de sepsis neonatal precoz”, realizado en el hospital María Auxiliadora durante el año 2017, determinó que en 111 pacientes que fueron evaluados, la ictericia es un signo clínico frecuente; sin embargo, este no presenta una relación significativa al momento del diagnóstico, al igual que la taquipnea.⁴⁸

La asociación Española de Pediatría (AEP) hace especial énfasis en que la evaluación clínica de todo paciente con sospecha de sepsis debe ser realizada por medio de una valoración inicial en función del triángulo de evaluación pediátrica (TEP), el cual comprende la apariencia, circulación y respiración, sobre todo si el paciente tiene alteraciones en la circulación. Tal como se mencionó, es uno de los principales signos y síntomas evidenciados en sepsis neonatal temprana, seguido de cambios en la apariencia con mayor frecuencia de alteración clínica.⁴⁹

2.1.1. Valoración inicial

Contempla la valoración clínica inmediata a realizar en el recién nacido y contribuye a la orientación de la enfermedad en base a prioridades, esta se debe realizar en base a la aplicación sistemática del TEP.⁴⁷

2.1.1.1. Apariencia

Se debe evaluar el estado de conciencia del recién nacido, su relación con el medio; si se encuentra irritado o tranquilo, llanto vigoroso o débil y si el paciente se calma al estar en brazos del acompañante o continúa irritado.⁴⁷

2.1.1.2. Respiración

Se toma en consideración si presenta alteraciones en la frecuencia respiratoria (taquipnea, bradipnea). Se debe observar el tórax en busca de tiraje subcostal, intercostal, supraesternal o respiración abdominal. Se debe auscultar en busca de ruidos patológicos.⁴⁷

2.1.1.3. Circulación

Se debe observar la piel en busca de cambios en la coloración, presencia de petequias o equimosis. Los pacientes con sospecha clínica de sepsis podrán presentar a la evaluación TEP: irritabilidad, obnubilación, llanto sin calma, hipotonía, bradipnea o taquipnea sugestiva de acidosis metabólica, palidez, shock, piel moteada, púrpura o cutis reticular.⁴⁷

La valoración inicial no compone el examen físico total; su función radica en establecer de forma prematura las prioridades de soporte y atención del paciente. Por tanto, al finalizar esta se deberá continuar con una exploración física, la cual puede ser con base en la secuencia ABCDE acompañada de una correcta y detallada anamnesis.⁴⁷

2.1.2. Evaluación según la secuencia ABCDE

Para la evaluación pediátrica se usa la secuencia ABCDE. Se debe tener en cuenta que, al ser síntomas muy inespecíficos, alteraciones en el ritmo cardiaco tal como taquicardia podría resultar un signo muy insensible, debido a que otros estímulos externos podrían desencadenarla.^{48,49}

2.1.2.1. Vía aérea (A)

Evaluar si la vía aérea se encuentra permeable o comprometida por alteraciones del nivel de conciencia. Se valora con monitorización del porcentaje de saturación de oxígeno Spo2% y de dióxido de carbono CO2 en tiempo espiratorio con un capnógrafo.

2.1.2.2. Buena respiración (B)

Evaluar si el paciente presenta alteraciones del patrón respiratorio, taquipnea, disnea, auscultación patológica, sospecha de foco pulmonar originario de la infección, evidencia de presencia de edema pulmonar, con monitorización de la frecuencia respiratoria.

2.1.2.3. Circulación (C)

Evaluar si el paciente presenta cambios en el ritmo y la frecuencia cardiaca, taquicardia con o sin presión arterial en rangos normales, signos clínicos de shock frío como piel pálida, piel fría, debilidad de pulsos, prolongación del llenado capilar o shock caliente, como eritema, piel caliente, velocidad de llenado capilar aumentada.

2.1.2.4. Déficit neurológico (D)

Evaluar si el recién nacido presenta disminución del estado de conciencia y determinar la glicemia en sangre.

2.1.2.5. Evaluación sin ropa (E)

Identificar si el paciente presenta exantema purpúrico- petequeial, característico de sepsis de origen meningocócico.⁴⁸

2.1.2.6. Anamnesis

Interrogar minuciosamente sobre antecedentes de fiebre o hipotermia, tiempo de inicio de los síntomas, antecedentes relevantes.⁴⁷ Debido a que gran parte de la fisiopatología de sepsis guarda relación con una respuesta inflamatoria sistémica, estos pacientes pueden presentar síntomas relacionados a SIRS con temperatura axilar o central mayor a 38 grados centígrados o menor a 36 grados centígrados, elevación o disminución de la fórmula leucocitaria mayor a 34,000 o menor a 19,500 leucocitos, taquicardia mayor a 180 latidos por minuto o bradicardia menor a 100 latidos por minuto, así como taquipnea mayor a 50 respiraciones por minuto.⁴⁷

Se debe sospechar sepsis en aquellos pacientes que ya posean diagnóstico de infección y presenten dos o más síntomas de SIRS (uno de los síntomas deberá ser alteración en la temperatura y elevación de la fórmula leucocitaria no explicada por alguna otra causa), taquicardia, bradicardia o taquipnea o algún signo clínico de hipoperfusión que no se deba a otra causa evidenciado por irritabilidad, somnolencia, desconexión al medio, piel seca, caliente, prolongación del llenado capilar, pulso saltón, oliguria, extremidades moteadas, acidosis metabólica, valores de lactato mayor a 4, hipotensión, exantema purpúrico o necesidad de oxígeno suplementario a 0.5 para mantener el porcentaje de saturación de oxígeno periférico mayor al 92%.⁴⁷

2.2. Características diagnósticas de sepsis neonatal temprana

El diagnóstico de sepsis neonatal temprana deberá ser no solo con base en los hallazgos clínicos positivos, sino también deberá complementarse con estudios paraclínicos. Se ha demostrado de la toma de 2 hemocultivos en puntos venosos periféricos distintos permite la mayor probabilidad de identificar el agente contaminante causal de la sepsis.²⁰ (Universidad Autónoma de Nicaragua). Es también recomendable optar por pruebas coadyuvantes como hematología y sus derivados, procalcitonina y proteína C reactiva, que tienen alta especificidad; las cuales no solo contribuyen a un diagnóstico certero sino también al monitoreo de la eficacia del tratamiento.⁵⁰

2.2.1. Hemograma

Se puede evidenciar en el recién nacido elevación por arriba de 30,000 o descenso menor a 5,000 glóbulos blancos, disminución de plaquetas (trombocitopenia) o alteración en la relación de neutrófilos inmaduros sobre maduros menor a 0.2 y alteración en la relación de neutrófilos inmaduros sobre los totales mayor a 0.16; sin embargo, la mayoría de los recién nacidos puede presentar un recuento de glóbulos blancos en rangos normales debido a su baja sensibilidad. En relación con la fórmula leucocitaria, tanto la elevación como el descenso de glóbulos blancos (leucopenia y leucocitosis, respectivamente) poseen baja sensibilidad y especificidad como predictores en sepsis neonatal. Valores tan elevados como 40,000 hasta 50,000 leucocitos por mm³ pueden observarse de forma fisiológica durante las primeras 24 a 72 horas de vida, razón por la cual no es recomendable realizar solo un hemograma en pacientes con sospecha de sepsis neonatal temprana. Por otra parte, valores por debajo de 5,000 leucocitos/ mm³ poseen un valor más importante, especialmente en recién nacidos sintomáticos durante las primeras horas de vida, a pesar de que estos hallazgos no poseen una sensibilidad mayor al 50%.^{48,51, 52}

El artículo de revisión *“Relevance of biomarkers currently in use or research for practical diagnosis approach of neonatal early-on set sepsis”* describe el conteo de leucocitos en un rango de evaluación mayor a 20,000 y menor a 5,000 glóbulos blancos, con un 59.5% de sensibilidad, 79.6% de especificidad, valor predictivo positivo 52%, valor predictivo negativo 86.1% características clínicas y paraclínicas.⁶⁰

En relación con el porcentaje de neutrófilos, los hallazgos compatibles con neutropenia leve se encuentran en rangos de 1000 a 1500 mm³, neutropenia moderada en 500 y 100 mm³ y severa en casos con menos de 500 neutrófilos/ mm³. El hallazgo de neutropenia representa una sensibilidad del 85% como predictor de sepsis neonatal. Es importante mencionar que en recién nacidos de madres preclámpticas puede esperarse evidenciar neutropenia y plaquetopenia a razón del efecto de hormonas de estrés que afectan a células marginales.⁵¹

2.2.2. Prueba de proteína C reactiva (PCR)

Es un examen de utilidad en el diagnóstico temprano de sepsis neonatal temprana. Este reactante de fase aguda puede elevarse desde las 12 horas tras el nacimiento, en sugestión al riesgo de desarrollo o presencia de algún proceso infeccioso. La prueba debe ser realizada como estudio paraclínico adicional a otros métodos como la obtención de cultivos en sangre. El valor de corte óptimo que puede utilizarse como referencia se encuentra entre 10 mg/L y 11.1 mg/L.^{53,54}

Con relación a su sensibilidad, esta podría ser causa de resultados falsos positivos, C. Puello y A. Cataño describieron en el estudio “Utilidad de la proteína C reactiva en la sepsis neonatal”, que, a pesar de tener un amplio rango para la determinación de la sensibilidad, estudios seriados de la misma en pacientes a las 12 y 48 horas de vida, favorecen al aumento de su valor predictivo. El estudio realizado en 198 recién nacidos con sospecha de sepsis pudo determinar que el marcador inflamatorio posee una sensibilidad de 72.2%; especificidad de 82.4%; valor predictivo positivo 45,2 %; valor predictivo negativo de 93,7%.⁵⁴

La relación de dos valores negativos consecutivos con una diferencia de más de 24 horas entre cada toma, en ausencia de síntomas clínicos y hemocultivos negativos es de utilidad para identificar con alta certeza a recién nacidos con poca probabilidad de infección, y favorecer la discontinuación del tratamiento antibiótico en pacientes que no lo ameriten.⁵⁴

La prueba de proteína C reactiva de alta sensibilidad resulta de mayor especificidad a la prueba convencional de PCR, y esta evidencia mayor elevación en recién nacidos con sepsis neonatal temprana.⁵⁵

A pesar de ser el estudio paraclínico de mayor frecuencia en sepsis neonatal temprana como guía para tomar decisiones sobre el inicio de antibioticoterapia, se debe considerar que esta prueba de laboratorio presenta poca sensibilidad. Esto se debe a que puede incrementarse en las primeras horas de vida en el neonato, al ser expuesto a otras condiciones que no estén directamente relacionadas con el desarrollo de sepsis neonatal y no siempre relacionadas al desarrollo de sepsis neonatal, tales como la aspiración de meconio, síndrome de distrés respiratorio e incluso casos de hemorragia intracraneal.⁵⁰ Además, resulta alterada en los recién nacidos respecto a la edad y el peso, sobre todo en los neonatos que nacen con bajo peso; por tal razón se recomienda que este estudio sea utilizado para análisis complementario.^{46,51,56}

2.2.3. Procalcitonina

Prohormona precursora de la calcitonina, producida en la tiroides, la cual es producida de forma fisiológica durante las primeras horas de vida y, por tanto, puede encontrarse elevada hasta las primeras 48 h sin ser sugestivas de infección o riesgo de desarrollo de sepsis neonatal temprana. Posterior a ello, en comparación a la velocidad de incremento de la proteína C reactiva, se ha evidenciado que los valores de procalcitonina aumentan con mayor rapidez en presencia de algún tipo afección bacteriana, y puede incrementar a partir de las 2 a 4 horas posteriores al estímulo infeccioso.^{57,58}

Un estudio de cohorte realizado para determinar la utilidad de los biomarcadores en sepsis neonatal temprana, con base en el consenso noruego de sepsis neonatal, evidenció que la procalcitonina, junto a interleucina-6 e interleucina 8 poseen un alto potencial para el manejo de neonatos en riesgo de desarrollar SNT.⁵⁹

López G. González M, Berlanga B. y Rivera P. en 2016, a través de un estudio realizado en México, determinaron que el valor de la procalcitonina medida en sangre umbilical proveniente de la arteria umbilical tras el nacimiento en 0.14%, con un porcentaje de 75% de sensibilidad, 70% de especificidad como predictor del desarrollo de sepsis neonatal temprana. Respecto a la relación entre los niveles de procalcitonina y severidad, se evidenció que rangos más altos están proporcionalmente relacionados al riesgo de sepsis severa en los recién nacidos.⁵⁹

2.2.4. Interleucina – 6

Citoquina involucrada en diversos procesos como hematopoyesis, regulación de la respuesta inmune, procesos inflamatorios y como reactante de fase aguda, la cual se produce en respuesta a procesos infecciosos o por lesión tisular. Esta citocina se eleva de forma precoz luego de la exposición a infecciosa previo a la elevación de la PCR, lo que le confiere la capacidad como predictor en múltiples casos para el inicio del tratamiento antibiótico empírico en recién nacidos. Su sensibilidad y especificidad aumenta al utilizarse en combinación a otros estudios paraclínicos, sobre todo con la proteína C reactiva. Posee un punto de corte entre 7 y 225 pg/ml en sangres de origen umbilical y de 10 a 300 ng/ml en sangre de extracción periférica al neonato. Valores promedio en 100 pg/ NI han demostrado hasta 95.83% de sensibilidad, 87.50 de especificidad, 92% de valor predictivo positivo y 93.3 % de valor predictivo negativo.⁶⁰

2.2.5. Interleucina - 8

Citoquina implicada en el desarrollo de sepsis neonatal temprana, junto a interleucina -8, interleucina 10 y el factor de necrosis tumoral alfa; sin embargo, no existe mayor evidencia sobre su uso, sensibilidad o especificidad sobre el diagnóstico. El consenso noruego sobre la definición de sepsis neonatal temprana determinó que la interleucina - 8 en combinación con procalcitonina, interleucina-6 a excepción del ácido hialurónico, poseen un alto potencial de mejorar el manejo sobre los neonatos en riesgo de desarrollar SNT.¹

2.2.6. Cultivos externos

Se encuentran indicados en pacientes que poseen características clínicas sugestivas de sepsis neonatal; sin embargo, presentan resultados negativos en los cultivos en sangre. Se recomienda realizar cultivos de líquido amniótico, placentarios y endometriales.¹

2.2.7. Radiografía de tórax

Indicado en aquellos pacientes que presentan sintomatología respiratoria y se desea descartar entidades diagnósticas que puedan enmascarar sepsis neonatal temprana, como taquipnea transitoria del recién nacido y síndrome de distrés respiratorio, los cuales también aumentan valores de estudios paraclínicos en séricos.¹

2.2.8. Punción lumbar y líquido cefalorraquídeo (LCR)

Indicado en pacientes que presentan deterioro clínico a pesar de la antibioticoterapia, hemocultivo positivo o alta sospecha de meningitis, que presenten fiebre persistente o recurrente, desarrollo de nuevos signos o síntomas clínicos, sobre todo si son de origen respiratorio o neurológico y control de meningitis que ha sido confirmada con un cultivo previo. Esto, a razón de que, en el tratamiento de sepsis de origen en meningitis, es importante confirmar la esterilización temprana del líquido cefalorraquídeo. Al tomar la muestra, esta debe ser procesada inmediatamente y enviada para estudios de gram, cultivo y bioquímico.⁶¹

2.2.9. Hemocultivo

En la actualidad se sigue considerando como el estudio estándar de oro para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana. Su rendimiento aumenta en relación con el volumen de sangre extraída y el número de muestras tomadas al recién nacido: 0.5 ml de sangre extraída para el análisis en hemocultivos ha reportado el 30% de sensibilidad, mientras que la extracción de 1ml la aproxima hasta 60%. En la actualidad, no se han desarrollado estudios de tipo comparativo entre hemocultivos de tipo aerobio y anaerobio; sin embargo, en neonatos con alto riesgo de infección por microorganismos anaerobios se sugiere la toma de hemocultivos de este tipo, sobre todo en pacientes con historia de RPMO materna, corioamnionitis materna o enfermedad abdominal quirúrgica.⁶¹

Se recomienda que la toma de muestra sea de una venopunción periférica reciente para reducir el mínimo de contaminación; además de esto, si el paciente no demuestra mejoría clínica, continúa febril o se decide realizar un cambio en la cobertura antibiótica, se recomienda tomar una nueva muestra para cultivos, con el fin de mejorar el diagnóstico microbiológico.

Un estudio retrospectivo realizado en la unidad de cuidados intermedios neonatales en el Hospital Universitario A. Gemelli en Roma, Italia, de 2014 hasta 2018 con una muestra de 103 recién nacidos, determinó que el tiempo de positividad promedio para las tomas de hemocultivos en recién nacidos con edad gestacional mayor a 34 semanas fue menor a 12 horas en 80% de los recién nacidos, y de 36 y 48 horas en el 90%. El 100% de los casos en los que se reportó crecimiento bacteriano obtuvieron un tiempo de positividad menor a 48 horas; además, se evidenció que es seguro suspender el uso de antibióticos en los recién nacidos a término y postérmino asintomáticos y con hemocultivos negativos a las 48 horas.⁵⁶

La importancia de identificar el tiempo necesario de positividad en los hemocultivos radica en conocer el tiempo que se debe esperar posterior a la toma de la muestra, para obtener un resultado positivo en pacientes en quienes se sospeche sepsis y determinar después de cuántas horas es posible omitir con seguridad la terapia antibiótica iniciada de manera empírica.^{56,61}

En el año 2018, el Comité de Infecciones Neonatales de la Sociedad Chilena de Infectología desarrolló un resumen de recomendaciones para la obtención de hemocultivos en recién nacidos. Hizo énfasis en efectuar la toma de hemocultivos en todo recién nacido en el que se sospeche sepsis neonatal; hacer dos tomas en diferentes sitios de punción, cada uno con un volumen de extracción de 1 ml. En caso de que el recién nacido posea un catéter venoso central, tomar una muestra que corresponda a la vía central y una muestra para hemocultivo periférico, cada uno con un volumen de 1ml. Si el paciente posee un catéter venoso central de más de un lumen, por ejemplo, en caso de recién nacidos prematuros extremos, se recomienda tomar al menos 0.5 ml de volumen de cada lumen y recolectarlo todo en una misma botella para hemocultivo, con el fin de aumentar el rendimiento y disminuir la cantidad de extracción de cada lumen. Analizar el uso de hemocultivos para microorganismos en pacientes con antecedentes de RPMO, corioamnionitis o sepsis de origen abdominal. Tomar en consideración la toma de hemocultivos de arteria umbilical en catéteres de reciente colocación.⁶¹

CAPÍTULO 3. FACTORES DE RIESGO

SUMARIO

- **Factores maternos**
- **Factores asociados al parto**
- **Factores neonatales**

Existen diversos factores de riesgo que pueden favorecer al desarrollo de sepsis neonatal temprana o tardía. Estos pueden estar relacionados a factores maternos y propios del neonato. Para sepsis temprana, se menciona la prematurez, bajo y muy bajo peso al nacer, corioamnionitis, infecciones febriles maternas, ruptura prematura de membranas ovulares. Sobre la sepsis tardía, destacan los procedimientos altamente invasivos y estancias prolongadas en unidades de cuidados intensivos. Además, el uso inadecuado de antibióticos es un factor de riesgo para desarrollar sepsis neonatal por hongos.⁶² A continuación, se describirán los factores de riesgo relacionados con la sepsis neonatal temprana, agrupados según su origen.

3.1. Factores maternos

Existe evidencia de la relación de factores maternos tales como infección de tracto urinario durante la etapa gestacional, ruptura prematura de membranas ovulares, corioamnionitis y antecedentes de madres diabéticas o pre eclámpticas con el desarrollo de sepsis neonatal temprana.⁶³

3.1.1. Edad materna

Es un factor que influye en la enfermedad y la mortalidad neonatal. Diversos estudios distinguen dos grupos etarios de mayor riesgo: adolescentes y mayores de 35 años. Al embarazo durante la adolescencia se le relaciona con una mayor probabilidad de productos con bajo peso al nacer. En el siguiente extremo, se ha descrito que después de los 35 años las mujeres son más propensas a complicaciones obstétricas. Así mismo, aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad perinatales.⁶⁴ Algunos estudios han descrito que la concepción en las edades que se consideran inadecuadas predispone a un mayor riesgo de desarrollo de sepsis neonatal, en comparación a la concepción en una edad adecuada.⁶⁵

3.1.2. Control prenatal

Un inadecuado control prenatal no permite una vigilancia y seguimiento efectivo del embarazo, hace poco posible identificar condiciones de riesgo y se asocia a desenlaces adversos

tanto para la madre como para el recién nacido. A menor número de consultas por control prenatal, mayor riesgo de sepsis neonatal.⁶⁶

3.1.3. Ruptura prematura de membranas ovulares

Se refiere a la ruptura de membranas amnióticas, antes del inicio del trabajo de parto. Se relaciona a morbilidad materna, perinatal y a un alto riesgo de mortalidad. Se encuentra con relación al riesgo de desarrollo de sepsis neonatal temprana, debido a que favorece la colonización del microorganismo *Estreptococo hemolítico* del grupo B y predispone al desarrollo de parto prematuro.^{63,67}

Se estima que ocurre en el 5-10% de todos los embarazos y en el 8-10% de los embarazos a término. En madres diagnosticadas con ruptura prematura de membranas ovulares se presenta una probabilidad de riesgo de desarrollar sepsis neonatal hasta 3.3 veces mayor.⁶⁸ En el embarazo pretérmino, la ruptura prematura de membranas ovulares ocurre en 2-4% de los embarazos y constituye la principal causa de nacimiento pretérmino. La incidencia de infección neonatal secundaria a la ruptura de membranas ovulares mayor a 24 horas es de 1%, y después de la inspección clínica, asciende a 5%. Un estudio multicéntrico sobre RPMO en embarazos a término de Estados Unidos, Canadá, Reino Unido e Israel, concluyó que la ruptura prolongada de membranas mayor a 48 horas incrementa el riesgo de infección neonatal hasta 2.25 veces. Dicho hallazgo demuestra que, a mayor duración de la ruptura de membranas, mayor es el riesgo de desarrollar sepsis neonatal.⁶⁹

Un estudio de casos y controles realizado en Colombia durante 2014-2015 evidenció que existe relación entre el desarrollo de sepsis neonatal y la RPMO mayor a 18 horas. De 62 recién nacidos con sepsis neonatal comprobada, se determinó que el 64.52% de las madres no habría presentado RPMO, 12.9% habría cursado con RPMO menor a 18 horas antes del parto y 16.13% de ellas con una ruptura mayor a 18 horas, lo que evidencia una asociación directa entre el tiempo de la ruptura y el riesgo del desarrollo de sepsis.^{67,70}

3.1.4. Infección intraamniótica y corioamnionitis

La corioamnionitis es una inflamación o infección de la placenta, el corion y amnios. La infección intraamniótica se describe cuando existe un resultado positivo de líquido amniótico obtenido por amniocentesis, la cual compromete a la madre y afecta la decidua, el miometrio y al feto con afección de las membranas amnióticas, coriónicas, el líquido amniótico, la placenta y el cordón umbilical.^{70,71}

La corioamnionitis clínica o infección ovular clínica es aquella en la que se presentan signos y síntomas. De acuerdo con lo descrito, se puede asumir que la colonización microbiana del líquido amniótico puede ser sintomática o asintomática y debe realizarse un cultivo para establecer el diagnóstico de infección intraamniótica. La corioamnionitis clínica causa complicaciones en el 2-10% de todos los embarazos y de ellos, en el 5% existe infección fetal. La corioamnionitis es un factor de riesgo mayor para sepsis neonatal y también de mortalidad tanto materna como fetal. Los patógenos pueden ascender a la cavidad amniótica por vagina y cérvix, vía hematógena por placenta y/o por procedimientos invasivos, tales como amniocentesis, toma de sangre fetal percutánea. La infección fetal puede atribuirse a la aspiración de líquido amniótico infectado, lo que puede provocar muerte fetal, parto prematuro o sepsis neonatal.^{72,73,74}

Godoy, Rienzi, *et al.*, en 2020 realizaron un estudio observacional y descriptivo para determinar la prevalencia de sepsis neonatal en hijos de embarazadas a término con corioamnionitis. Como resultados del estudio, describieron que la prevalencia de sepsis neonatal en recién nacidos a término, productos de madres con corioamnionitis, fue de 15%. Todos los recién nacidos obtuvieron un adecuado peso al nacer, aunque la mayoría presentó depresión al nacer y otros síntomas, como dificultad respiratoria.⁷⁵

3.1.5. Infección urinaria materna

Se trata de un proceso infeccioso como consecuencia tanto de la invasión como de la colonización de bacterias en el tracto urinario. Se estima que esta patología se presenta aproximadamente en el 20% de los embarazos. Los tipos de infección urinaria del embarazo son bacteriuria asintomática, cistitis y pielonefritis agudas. La importancia de su diagnóstico radica en las complicaciones que pueden surgir en el parto y repercutir en los recién nacidos. En el trabajo de parto, está fuertemente asociada a corioamnionitis, RPMO, trabajo de parto prematuro, prematuridad y sepsis neonatal.⁷⁴

En un estudio realizado por Rafi, *et al.*, la presencia de infección urinaria materna durante el tercer trimestre de embarazo aumenta hasta 5 veces el riesgo de sepsis neonatal temprana o tardía.¹⁸ En otros estudios realizados en Asia y África, diversos autores describieron que los cambios anatómicos y de la fisiología en el tracto urinario y sistema inmunológico por el embarazo predisponen a infecciones del tracto urinario, lo que conlleva a resultados neonatales desfavorables como bacteriemia, septicemia tóxica, mortinatos, muertes neonatales, parto prematuro y bajo peso al nacer.⁷¹

Se describió que los hijos de pacientes con infección urinaria antenatal eran 3.5 veces más susceptibles a desarrollar un cuadro de sepsis neonatal, en comparación a aquellas madres sin el antecedente mencionado.⁷¹

Las infecciones del tracto urinario y la infección vaginal de origen bacteriano siempre poseen asociación al desarrollo de ruptura prematura de membranas ovulares y son consideradas factores predisponentes para la misma. Sin embargo, de forma individual estas no representan origen causal de sepsis neonatal temprana.⁷¹

Clemades *et al.* en un estudio analítico de grupos comparativos con el fin de determinar la incidencia de los factores de riesgo perinatales en la aparición de sepsis de inicio precoz, concluyó que, con relación a la frecuencia de los factores de riesgo, la ruptura prematura de membranas ovulares fue el factor de riesgo con mayor asociación al desarrollo de SNT, seguido de fiebre intraparto y corioamnionitis.⁷⁶

3.1.6. Infección vaginal materna

Se considera un factor determinante para infección intraamniótica ascendente, la cual se origina como vaginosis y evoluciona a deciduitis, corionitis y amnionitis. A su vez, puede ocasionar infección fetal y desencadenar ruptura prematura de membranas ovulares e incluso parto pretérmino.

3.1.7. Preeclampsia

La preeclampsia como factor de riesgo para sepsis neonatal es controversial y existe alto interés sobre si se puede considerar como tal. Se trata de una complicación sistémica del embarazo que se presenta como hipertensión arterial y proteinuria agregada en mujeres que han superado las 20 semanas de gestación, sin el antecedente de hipertensión arterial previo al embarazo. Se clasifica a la preeclampsia como de inicio precoz y de inicio tardío. La precoz se considera consecuencia de un trastorno fetal y aparece antes de la semana 34. La preeclampsia tardía aparece después de la semana 34 y está asociada a trastornos maternos. La teoría más probable y mejor aceptada para explicar el origen de la preeclampsia se basa en una placentación anormal que produce una liberación de factores angiogénicos que conducen al daño endotelial.

Aunque su origen es multifactorial, se ha propuesto que las infecciones maternas pueden desencadenar trastornos hipertensivos gestacionales y tener influencia como factor de riesgo para desarrollar sepsis neonatal temprana. Algunos estudios han descrito hallazgos de placentas

y cavidad amniótica colonizados por microorganismos, lo cual refuerza la teoría de relación entre madres preeclámpticas y sepsis neonatal. Así mismo, se menciona el momento de resolución del embarazo en mujeres con preeclampsia como un determinante de prematuridad, lo cual implica que el recién nacido se encuentre más susceptible a enfermedades infecciosas, entre ellas, la sepsis neonatal. Algunos estudios internacionales no encuentran relación estadística entre preeclampsia y la presencia de sepsis neonatal en recién nacidos a término; sin embargo, se ha determinado que sí representa un factor de riesgo en recién nacidos prematuros.^{77,78,79}

3.1.8. Otros factores maternos

Factores maternos sociodemográficos como el estado civil en madres solteras, la consecuente actividad laboral y estatus económico, propician el riesgo en condición económica y asistencia a control prenatal durante el embarazo.⁶⁸

3.2. Factores asociados al parto

Las condiciones favorables para una adecuada atención de parto no son posibles en todos los lugares del mundo por igual. En algunos países considerados como en vías de desarrollo, existe aún una marcada tendencia a nacimientos domiciliarios. La atención del parto en casa se asocia a altas probabilidades de mortalidad, como consecuencia de complicaciones en las fases de trabajo de parto.⁸¹ Se menciona el traumatismo mecánico, deficiencia en técnicas de asepsia y antisepsia, inadecuada higiene vulvar como condiciones que predisponen al recién nacido a contaminarse con patógenos y desarrollar sepsis.⁷⁹

Murthy *et al* evidenciaron en una revisión sistemática y metaanálisis sobre factores de riesgo para sepsis neonatal, que la realización de múltiples tactos vaginales (>3) durante el trabajo de parto, aumentan el riesgo de sepsis neonatal temprana.⁸⁰

La fiebre intraparto se define como la elevación de la temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ y se presenta con una incidencia de 1-15%. Representa un factor de riesgo para consecuencias adversas maternas y neonatales.⁸¹ Es un indicador de probable infección por estreptococo del grupo B. Varios autores reconocen a la fiebre intraparto y el antecedente materno de infección urinaria como circunstancias que aumentan el riesgo de dar a luz a un neonato con sepsis neonatal temprana. Se estima que, en los Estados Unidos, los recién nacidos de madres con fiebre intraparto tienen riesgo de desarrollar sepsis neonatal en el 0.24% de los casos.⁷²

Se determinó que los neonatos con madres que tuvieron fiebre intraparto eran 3.63 veces más propensos a desarrollar sepsis neonatal en comparación a los neonatos cuyas madres no tuvieron fiebre durante el trabajo de parto.⁷²

Hernández *et al*/realizaron un estudio en el que concluyeron que la resolución vía abdominal del embarazo es un factor de riesgo relevante para sepsis neonatal, lo cual se le atribuye al uso de anestesia epidural.⁸² Se ha determinado que el nacimiento por cesárea aumenta hasta 4 veces el riesgo de sepsis neonatal temprana. Además de lo anteriormente mencionado, el riesgo aumenta debido a un mayor contacto del feto con el líquido amniótico.⁷⁷

3.3. Factores neonatales

3.3.1. Prematurez

Ha sido definida por la OMS como “el nacimiento que ocurre antes de finalizar las 37 semanas o antes de 259 días de gestación, desde el primer día del último período menstrual”.^{82N} Se distinguen grados de prematurez, según la edad gestacional: extremadamente prematuros (<28 semanas de gestación), muy prematuros (28-31 semanas de gestación) y moderadamente prematuros (32-36 semanas). Entre el grupo de los moderadamente prematuros, se ha denominado a otro subgrupo “prematuros tardíos” (34-36 semanas).^{83N} Las deficiencias inmunitarias están estrechamente relacionadas con la edad gestacional: ante el mayor grado de prematurez, existe menor madurez inmunológica y por lo consiguiente, mayor riesgo de infecciones.^{83,84}

Diversos estudios han determinado que la prematurez es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de sepsis. Se estima que la incidencia es de 8 a 10 veces mayor en recién nacidos con pesos de 1000-1500 gramos, en comparación con los neonatos de peso 2000-2500 gramos.⁷⁹

El riesgo del desarrollo de sepsis se atribuye a la falta de madurez en el sistema inmune del recién nacido y de la vulnerabilidad de las barreras naturales.⁸⁵ La transferencia materno-placentaria de inmunoglobulina G (Ig-G) hacia el feto da inicio hasta las 32 semanas de edad gestacional. La inmunidad de los recién nacidos depende de su inmunidad pasiva: anticuerpos adquiridos vía transplacentaria entre las 24-26 semanas de embarazo. Los neonatos prematuros poseen menores cantidades de Ig-G en comparación a los recién nacidos a término.⁷⁷ Por tal razón, los recién nacidos con edad gestacional menor poseen mayor riesgo de sepsis neonatal temprana y, por ende, presentan mayor incidencia y prevalencia de enfermedades infecciosas.

Se estima que el intervalo de riesgo varía entre los recién nacidos de entre las 32 y 36 semanas de edad gestacional.^{63,79}

3.3.2. Peso al nacer

En función al peso de nacimiento, existe una clasificación para los recién nacidos. Bajo peso al nacer se refiere al recién nacido cuyo peso es < 2500 gramos durante la primera hora de vida. Muy bajo peso, cuando es < 1500 gramos y extremo bajo peso cuando < 1000 gramos.⁸³

La incidencia de sepsis neonatal es inversamente proporcional al peso al nacer. Un estudio de casos y controles en relación con el desarrollo de sepsis neonatal identificaron que 18% de los recién nacidos menores a 2500 gramos y 8% de los controles respectivamente presentaron sepsis neonatal y de los recién nacidos mayores a 2500 g hasta el 82% de los casos y 92% de los controles presentaron SNT. Se estableció una relación estadística con un riesgo de 2.42 veces mayor de desarrollar sepsis con peso menor a 2500 gramos.⁸⁶

Uloa *et al* en un estudio de 122 recién nacidos con sepsis probada, determinó que, con una media de peso al nacer de 1850 gramos, 8% de los recién nacidos con sepsis poseían un peso menor a 1000 gramos, 23% un peso entre 1,000 y 1,500 gramos y el 54% de los recién nacidos un peso entre 1,500 y 2,500 gramos. Con un intervalo de peso entre 700 y 2900 gramos de peso al nacer, el bajo peso al nacer fue uno de los factores más frecuentes para sepsis neonatal temprana.⁸⁷ Los recién nacidos que nacen prematuramente y con bajo peso tienen de 3 a 10 veces mayor riesgo de enfermedades infecciosas, en comparación con los recién nacidos a término con adecuado peso al nacer.⁸⁸

3.3.3. Puntaje o prueba APGAR

De acuerdo a Rafi *et al.*, los neonatos con un APGAR (**A**specto, **P**ulso, **I**rritabilidad - del inglés **G**rimace -, **A**ctividad y **R**espiración), menor a 7 en el minuto 1 y 5 de vida, son más propensos a desarrollar sepsis neonatal en comparación con quienes obtienen un puntaje mayor a 7.¹⁸ Los recién nacidos con APGAR bajo tienen una adaptación deficiente al entorno extrauterino por el estrés del parto, lo cual los hace más vulnerables a adquirir infecciones.⁸⁹ La asfixia neonatal consecuente a un puntaje menor a 6 en el primer minuto, es un factor predictor relevante para sepsis neonatal.⁷⁷

Flores, en el estudio “Factores de riesgo de sepsis neonatal”, determinó que 29% de los recién nacidos presentó sepsis y 7% de los controles menores a 37 semanas de edad gestacional;

para aquellos mayores a las 37 semanas, el 71% de los casos y el 93% de los controles presentaron sepsis. Se estableció una relación estadística con un riesgo de hasta 5.65 veces mayor de desarrollar sepsis a menor edad gestacional.⁸⁶

3.3.4. Sexo

Se ha descrito una mayor incidencia de sepsis en los recién nacidos varones, ya que son más susceptibles a las condiciones adversas perinatales y postnatales. Además, son quienes tienen mayor riesgo de nacer prematuros y con bajo peso, lo cual incrementa el riesgo de desarrollar sepsis.⁸² Algunos estudios han evidenciado que los recién nacidos de sexo masculino tienden a necesitar soporte respiratorio más frecuentemente, lo cual predispone a colonización por microorganismos, lo que agrava su pronóstico.⁸⁸

En un estudio descriptivo y observacional de corte transversal se determinó que, dentro de los factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana, el género masculino se encuentra entre los factores más frecuentes. El estudio incluyó 118 recién nacidos, de los cuales el 75.81% eran de sexo masculino.⁶⁷

Flores determinó que, con relación al sexo, 68% de los recién nacidos casos y 32% de los controles eran masculinos, y 54% de los casos y 46% de los controles correspondía a recién nacidas femeninas, lo que representa una relación estadística de 1.77 de mayor riesgo de desarrollar sepsis los recién nacidos de sexo masculino.⁸⁶

3.3.5. Otros factores neonatales

3.3.5.1. Déficit de vitamina D

La vitamina D es una hormona esteroidea liposoluble que regula la concentración y metabolismo del calcio; también se encarga del proceso de mineralización ósea. Posee propiedades inmunomoduladoras, ejerce una importante función inmunitaria, participa activamente en el incremento de linfocitos T y regula el cambio entre inmunoglobulinas y producción de citoquinas. La producción de péptidos antimicrobianos en células epiteliales, neutrófilos, macrófagos y defensinas con acción en contra de microorganismos como bacterias, virus y hongos, es mediada por la forma activa 1-25 dihidroxivitamina D, la cual estimula al sistema inmune innato. La deficiencia de vitamina D está asociada a la presentación de sepsis neonatal temprana, debido a su contribución en mecanismos de respuesta inmunitaria^{88, 90}

3.3.5.2. Líquido amniótico meconial

El líquido amniótico desempeña diversas funciones durante la gestación. Permite los movimientos fetales y el desarrollo del sistema gastrointestinal fetal, hace posible la respiración intraútero y es elemental en el desarrollo pulmonar. Además, evita que el cordón umbilical se comprima y protege al feto de posibles traumatismos.⁹¹

En condiciones normales, el líquido amniótico suele ser transparente. Sin embargo, en ciertas situaciones puede teñirse de color verdoso, secundario al vaciamiento intrauterino del meconio alojado en los intestinos del feto. El meconio es una sustancia compuesta de células muertas y secreciones del estómago e hígado que se almacena en el tubo digestivo fetal. Normalmente se libera después del nacimiento, pero puede surgir su excreción intraútero, derivado de condiciones que estimulan el peristaltismo: situaciones de estrés/sufrimiento o maduración fetales avanzada.⁹¹

El líquido amniótico meconial se considera un factor de riesgo debido a la alta probabilidad de la aspiración de este, lo que conlleva a síndrome de distrés respiratorio y a la colonización microbiana de las vías aéreas.⁹² La presencia de líquido amniótico meconial se asocia a sepsis neonatal temprana en prematuros, que aumenta el riesgo hasta 4 veces. Así mismo, se considera un indicador temprano para infección por estreptococo del grupo B.⁶⁵

CAPÍTULO 4. ANÁLISIS

Dentro de los aspectos generales, la sepsis neonatal se establece como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica causado por una infección que afecta a infantes menores de 28 días. A pesar de que, posteriormente a la presentación del consenso internacional de sepsis pediátrica en 2002 se introdujeron términos aplicables a la edad pediátrica referentes a SIRS, sepsis, sepsis severa y shock séptico, actualmente no existe un consenso oficial sobre la definición exacta de sepsis neonatal.^{9,10,11,32}

Respecto a su clasificación esta se ha establecido de inicio temprano e inicio tardío, con relación al momento de aparición. Así, la sepsis neonatal temprana se considera aquella que se presenta en las primeras 72 horas de vida, la cual está asociada al desarrollo por transmisión vertical y se adquiere antes o durante el parto.¹⁸

Actualmente, la sepsis neonatal se considera una causa importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, principalmente en países de bajos ingresos etiquetados como en vías de desarrollo. Se estima que, en todo el mundo, la sepsis neonatal se desarrolla en 1 a 50 de 1000 nacidos vivos y representa aproximadamente 3-30% de muertes en lactantes e infantes, anualmente.¹⁶

Los microorganismos patógenos que se asocian a sepsis neonatal usualmente varían según la región y país en donde surge la infección. Se ha determinado la relación de bacterias desde gram negativas a gram positivas, virus y hongos con sepsis neonatal. Sin embargo, son las bacterias las más frecuentemente aisladas.¹⁶

En el contexto fisiopatológico, se han descrito dos mecanismos para el desarrollo de sepsis neonatal: transmisión vertical y horizontal. La sepsis neonatal temprana se asocia a transmisión vertical, en la que existe contaminación de líquido amniótico, placenta, cérvix y canal vaginal, donde se expone al recién nacido al contacto con patógenos durante el parto.⁴⁴

Las características clínicas en sepsis neonatal, aunque inespecíficas, se consideran de origen inflamatorio sistémico, y se desarrollan en el recién nacido como una respuesta inflamatoria que se puede presentar con síntomas generales como malestar general, apatía o irritabilidad, así como afección directa a uno o más órganos y sistemas.^{1,45,46} En Guatemala, en el año 2017, a través de la caracterización clínica y microbiológica de pacientes con sepsis

neonatal, se determinó que los recién nacidos presentan principalmente signos y síntomas de origen circulatorio con prolongación del llenado capilar mayor a 3 segundos, coloración pálida grisácea en la piel y alteraciones del flujo periférico, seguido de variaciones de origen respiratorio con alteración de la frecuencia respiratoria, respiración irregular, desaturación, apnea e incremento del soporte ventilatorio.⁵

Posteriormente a la evaluación clínica, esta se complementa con los hallazgos paraclínicos diagnósticos. El hemograma es la prueba más rápida y debe ser solicitada en pacientes con sospecha de sepsis neonatal; sin embargo, no se recomienda realizarla de forma aislada debido a su baja sensibilidad.^{5,51,52}

La proteína C reactiva un reactante de fase aguda que puede elevarse desde las primeras 12 horas tras el nacimiento si el recién nacido es sometido a cualquier tipo de proceso infeccioso o inflamatorio, no posee alta sensibilidad para sepsis neonatal temprana, tampoco se recomienda realizarla de forma individual en pacientes con sospecha de sepsis y se sugiere que sea tomada de forma seriada a las 12 y 48 horas de vida, debido a que esto aumenta su porcentaje de valor predictivo.^{48,53,54} La procalcitonina, si bien puede evidenciarse elevada durante las primeras 48 horas de vida tras el nacimiento de forma fisiológica, se ha observado que aumenta con mayor rapidez en comparación a la proteína C reactiva. La procalcitonina, junto a la interleucina 6 e interleucina 8, poseen un alto potencial para el manejo de los neonatos con riesgo de desarrollar sepsis neonatal temprana.^{57,58,59}

A pesar de todas las pruebas paraclínicas que pueden realizarse como apoyo para el diagnóstico en la actualidad, el hemocultivo continúa siendo el estudio estándar de oro, por tal motivo, se recomienda tomar al menos 0.5 ml de sangre de muestra, con un 30% de sensibilidad y hasta 60% en muestras de 1ml.⁶¹ En caso de que el paciente no presente mejoría clínica o se decida algún cambio en la cobertura antibiótica, se deberá realizar una nueva toma de muestras para hemocultivo.

Respecto a los factores de riesgo para el desarrollo de sepsis materna, estos se pueden describir según la etapa en la que se produzcan. Los factores de riesgo en la etapa prenatal se consideran propios de la madre, como la edad materna, la cual influye en la enfermedad y mortalidad neonatal y se considera factor de riesgo en aquellas mujeres que se encuentren en los grupos etarios de adolescencia y adultez (mayores a los 35 años).^{63,64} La ruptura prematura de membranas ovulares (RPMO) y la infección urinaria materna son los dos factores de riesgo

con mayor asociación al desarrollo de sepsis neonatal temprana. La RPMO favorece la colonización de microorganismos infecciosos y predispone al desarrollo del parto prematuro, al igual que la infección de tracto urinario.^{67,68,74}

En la etapa perinatal, los factores se consideran asociados al parto. Dentro de estos, sobre todo en países en vías de desarrollo donde las condiciones para la atención del parto no son favorables, se relacionan con casos de mortalidad materna y fetal. Además, la deficiencia de técnicas de asepsia y antisepsia favorecen el riesgo de infecciones maternas y del recién nacido y, por tanto, el desarrollo de sepsis neonatal. De igual forma, se ha observado que durante la atención del parto en centros de atención a la salud los múltiples tactos vaginales (más de 3), aumentan el riesgo de desarrollo de sepsis neonatal temprana.^{70,71} La fiebre intraparto de origen materno se considera un indicador probable de infección por estreptococo del grupo B y representa un riesgo para el desarrollo de SNT.⁷²

Durante la etapa postnatal, dentro de las primeras 72 horas de vida del recién nacido, los factores de riesgo se consideran propios del neonato tales como la prematurez comprendida en aquellos menores a las 37 semanas de edad gestacional. Se sabe que la transferencia de inmunoglobulina- G materno-placentaria hacia el feto ocurre hasta las 32 semanas en recién nacidos extremadamente prematuros (menores a 28 semanas de EG) y muy prematuros (menores a las 31 semanas de EG). Esto condiciona a que posean un estado inmunológico inmaduro y sean más vulnerables al desarrollo de infecciones.^{63,79,82,83}

En relación con el peso al nacer, se ha reportado que la relación entre el riesgo de desarrollo de sepsis neonatal temprana y el bajo peso al nacer es inversamente proporcional; recién nacidos prematuros y, por tanto, con bajo peso al nacer, poseen de 3 a 10 veces mayor riesgo de enfermedades infecciosas en comparación aquellos nacidos a término y con adecuado peso para la edad gestacional.^{86,88}

Se ha descrito que existe una mayor incidencia de sepsis neonatal temprana en recién nacidos de género masculino, ya que poseen mayor riesgo de parto prematuro y bajo peso al nacer. Otros factores que se han relacionado con la sepsis neonatal son el déficit de vitamina D, la cual ejerce propiedades inmunomoduladoras y contribuye a la respuesta inmunitaria.^{88,90}

CONCLUSIONES

La sepsis es un proceso infeccioso que ocupa uno de los primeros lugares en causas de morbilidad y mortalidad neonatal en todas las regiones del mundo. En Latinoamérica se ha descrito que la incidencia varía de 50 a 170 casos por cada 1000 nacidos vivos. Actualmente se considera un importante problema de salud pública por tratar, debido a las complicaciones y potencial mortalidad.

La etiología de la sepsis neonatal es predominantemente bacteriana. La sepsis neonatal temprana surge por transmisión vertical, está asociada a la contaminación por gérmenes del canal de parto, principalmente *Estreptococo* del grupo B y *E. coli*.

La característica clínica de sepsis neonatal temprana aún es incierta; los signos y síntomas que el recién nacido puede presentar son variados y guardan relación con la respuesta inflamatoria que se suscita tras la infección. Todo paciente que posea signos clínicos sugestivos debe ser evaluado y ante la sospecha deberá ser confirmada con ayuda de estudios paraclínicos que comprueben la enfermedad.

En la actualidad, el hemocultivo se considera el estándar de oro, para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana. Pese a ellos se debe realizar estudios de laboratorio complementarios como hemograma, proteína C reactiva, procalcitonina e interleucina-6 los cuales, a pesar de no presentar alta sensibilidad de forma individual, favorecen al diagnóstico certero.

RECOMENDACIONES

Al momento de la búsqueda, revisión y selección de la literatura utilizada, se pudo notar que la mayoría de información es proveniente de otros continentes, debido a que no existen muchas publicaciones del medio local, a pesar de que la sepsis neonatal es más prevalente en países considerados como en vías de desarrollo. Por el motivo expuesto, se recomienda a la comunidad científica de nuestro país y países vecinos de la región realizar más estudios referentes a sepsis neonatal temprana.

A los especialistas y médicos que posean primer contacto con recién nacidos que presenten signos y síntomas asociados a sepsis neonatal a aplicar las herramientas de evaluación clínica y técnicas paraclínicas para favorecer al diagnóstico temprano y tratamiento oportuno con el fin de reducir el riesgo de morbilidad neonatal.

Por último, se evidenció que aún existen limitaciones en la caracterización de la sepsis neonatal temprana debido a que a pesar de los múltiples estudios realizados a nivel mundial la presentación de dicha enfermedad es muy generalizada y depende directamente de las características que cada recién nacido desarrolle, se sugiere seguir investigando a cerca de las características clínicas más frecuentes en cada región a nivel mundial y nacional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Beltran Porres M, Camba Longueria F, Céspedes Domínguez MC, Linde Sillo A, Ribes Bautista C, Castilla Fernández F, et al. Sepsis neonatal de inicio precoz [en línea]. Barcelona. Hospital UniversitariValld'Hebron; 2021Ago [citado 09 May 2022]. Disponible en:
<https://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/SNIP%20actualizacio%CC%81n%202021-26.08.21%20def.pdf>
2. Organización Mundial de la Salud. Comunicado de prensa.Disminuye la mortalidad neonatal, pero aumenta su proporción en la mortalidad de la niñez a escala mundial [en línea]. Ginebra: OMS, Save the Children; 2011. [citado 23 Ene 2022]. Disponible en:
https://apps.who.int/mediacentre/news/releases/2011/newborn_deaths_20110830/es/index.html
3. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, Departamento de Epidemiología. Boletín de la semana epidemiológica SEMEPI del 29 de noviembre al 5 de Diciembre del 2020 [en línea]. 2020. [citado 23 Ene 2022]; No. 49 Disponible en:
<http://epidemiologia.mspas.gob.gt/phocadownloadpap/boletin-semana-epidemiologica/Semepi-49.pdf>
4. Anaya Prado R, Valero Padilla C, Sarralde Delgado A, Sánchez González L, Montes Velásquez L, Gil Villareal F. Sepsis neonatal temprana y factores asociados. RevMedInstMex Seguro Soc [en línea]. 2017 [citado 19 Oct 2021]. 55(3):317-23. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2017/im173g.pdf>
5. Saavedra Alvarado N E., Vaquias Martínez M R. Caracterización clínica y microbiológica de pacientes con sepsis neonatal temprana. [tesis Médico y Cirujano en línea]. Guatemala: Universidad San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2017. [citado 20 Ene 2022]. Disponible en:
http://cunori.edu.gt/descargas/CARACTERIZACION_CLINICA_Y_MICROBIOLOGICA_EN_SEPSIS_NEONATAL_TEMPRANA.pdf
6. Tesini BL. Sepsis neonatal [en línea]. New York: University of Rochester School of Medicine and Dentistry; 2020. [citado 23 Ene 2022]. Disponible en:

<https://www.msmanuals.com/es/professional/pediatr%C3%ADa/infecciones-en-reci%C3%A9n-nacidos/sepsis-neonatal>

7. Chauhan N, Tiwari S, Jain U. Potential biomarkers for effective screening of neonatal sepsis infections: An overview. *MicrobialPathogenesis* [en línea]. 2017 Jun [citado 20 Ene 2022]; 107:234–42. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0882401016309305>
8. Dávila Aliaga C, Hinojosa Pérez R, Mendoza Ibáñez E, Gómez Galiano W, Espinoza Vivas Y, Torres Marcos, E, et al. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la sepsis neonatal: Guía de práctica clínica basada en evidencias del Instituto Nacional Materno Perinatal del Perú. *AnFacMed* [en línea]. 2020 Dic 30 [citado 20 Ene 2022]; 81 (3): 354-364. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v81n3/1025-5583-afm-81-03-00354.pdf>
9. Prego Petit J. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Arch. Pediatr. Urug.* [en línea]. 2005 [citado 21 Abr 2022]; 76(3): 254-256. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492005000300011&lng=es
10. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev.* [en línea]. 2014 Ene [citado 21 Abr 2022]; 27(1):21-47. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3910904/>
11. Pat Sánchez LM, Solis Pisté AL. Sepsis neonatal. *Revista de divulgación científica en Pediatría y Neonatología* [en línea]. 2020 Oct 28 [citado 21 Abr 2022]; 1(4). Disponible en: <https://relaped.com/sepsis-neonatal-pat/>
12. Chen S, Shi Yuan. Progress of Research of Neonatal Sepsis. En: Fu X, Liu L, editoras. *Severe Trauma and Sepsis: Organ Damage and Tissue Repair* [en línea]. China: Springer Singapore; 2019. [citado 21 Abr 2022]; p. 277-303. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-13-3353-8_16

13. Jatsho J, Nishizawa Y, Pelzom D, Sharma R. Clinical and bacteriological profile of neonatal sepsis: A prospective Hospital-Based Study. *Int J Pediatr* [en línea]. 2020 Ago [citado 23 Abr 2022]; 26;2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7481930/>
14. Coronell W, Pérez C, Guerrero C, & Bustamante H. Sepsis neonatal. *Rev EnferInfec Pediatr* [en línea]. 2009 Oct-Dic [citado 23 Abr 2022]; 22 (90): 57-68. Disponible en: [//www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=25616](http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=25616)
15. Castilla Fernandez Y, Cmaba Longueira F, Céspedes Dominguez MC, Linde Sillo A, Ribes Bautista C, Castillo Salinas F, et al. Sepsis de inicio tardío [en línea]. Barcelona: Hospital UniversitariValld'Hebron; 2018[citado 24 Abr 2022]. Disponible en: https://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/SEPSIS%20NEONATAL%20DE%20INICIO%20TARD%c3%8dO_0.pdf
16. Ershad M, Mostafa A, De la Cruz M, Vearrier D. Neonatal Sepsis. *Curr Emerg Hosp Med Rep* [en línea]. 2019 Jun 19 [citado 24 Abr 2022]; 7 (3): 83-90. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7100521/>
17. Montalvo Morales LA. Agentes Etiológicos de Sepsis Neonatal en el I.M.S.S. Veracruz. [tesis Medicina Familiar en línea]. Veracruz, México: Universidad Veracruzana, Departamento de Estudios de Posgrado; 2015. [citado 25 Abr 2022]. Disponible en: <https://cdigital.uv.mx/handle/123456789/42242>
18. Rafi MA, Miah MMZ, Wadood MA, Hossain MG. Risk factors and etiology of neonatal sepsis after hospital delivery: A case-control study in a tertiary care hospital of Rajshahi, Bangladesh. *PLoS ONE* [en línea]. 2020 Nov [citado 25 Abr 2022]; 15(11). Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0242275>
19. Tibanquiza Arreaga LDP, Rodríguez Avilés DA, Barrera Rivera MK, & Cedeño Caballero JV. Factores de riesgo y prevención de sepsis neonatal temprana. *RECIMUNDO* [en línea]. 2019 Nov [citado 26 Abr 2022]; 3(3ESP): 513-528. Disponible en: <https://reciamuc.com/~recimund/index.php/es/article/view/620>

20. Pérez René O, Lona JC, Quiles M, Verdugo MA, Ascencio EP, Benítez EA. Sepsis neonatal temprana, incidencia y factores de riesgo asociados en un hospital público del occidente de México. Rev. chil. infectol [en línea]. 2015Ago [citado 26 Abr 2022]; 32 (4): 447-452. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071610182015000500003&lng=es
21. López OJ, Buriticá HM. Letalidad por sepsis neonatal, factores de riesgo y características microbiológicas. Andes pediater [en línea]. 2021 [citado 26 Abr 2022]; 92 (5): 690-698. doi:<https://dx.doi.org/10.32641/aodespediatr.v92i5.2610>
22. Amare D, Mela M, Dessie G. Unfinished agenda of the neonates in developing countries: magnitude of neonatal sepsis: systematic review and meta-analysis. Heliyon [en línea]. 2019 Sep [citado 26 Abr 2022]; 5(9). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6819861/>
23. Estay Peralta KN, Bejarano Torres N. Patógeno más común, sensibilidad antibiótica y factores de riesgo asociados a sepsis neonatal en el hospital Teodoro Maldonado Carbo en el periodo 2013-2014. Medicina (Guayaquil) [en línea]. 2017. [citado 27 Abr 2022]; 21(1); 5-11. Disponible en: <https://rmedicina.ucsg.edu.ec/index.php/ucsg-medicina/article/view/771>
24. Fleischmann C, Reichert F, Cassini A, Horner R, Harder T, Markwart R, et al. Global incidence and mortality of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. Archives of Disease in Childhood [en línea]. 2021 Ene 22 [citado 27 Abr 2022]; 106:745-752. Disponible en: <https://adc.bmj.com/content/106/8/745>
25. Mariño Drews AC. et al. Consenso de expertos: Sepsis Neonatal Tardía [en línea]. Colombia: Asociación Colombiana de Neonatología y Asociación Colombiana de Infectología; 2021 [citado 27 Abr 2022]. Disponible en: <https://ascon.org.co/consensos-de-expertos-ascon/>
26. Chaparro Aguilera VI. Prevalencia de Sepsis Neonatal en pacientes del servicio de Neonatología del Hospital Regional de Coronel Oviedo “Dr. José Ángel Samudio” en el año 2015. [Tesis Médico-Cirujano en línea]. Paraguay: Universidad Nacional de

Caaguazú, Facultad de Ciencias Médicas; 2016. [citado Abr 28 2022]. Disponible en: <http://repositorio.fcmunca.edu.py/jspui/handle/123456789/94>

27. Munguía González N. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la sepsis neonatal. [Tesis Medicina en línea]. País Vasco: Universidad del País Vasco, Facultad de Medicina y Enfermería; 2021. [citado 28 Abr 2022]. Disponible en: <https://addi.ehu.es/handle/10810/54861>
28. Assemie MA, Alene M, Yismaw L, Bekele Ketema D, Lamore Y, Petrucka P, et al. Prevalence of Neonatal Sepsis in Ethiopia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Pediatr*[en línea]. 2020 Abr 15 [citado 28 Abr 2022]; 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7180396/>
29. Oza S, Lawn JE, Hogan DR, Mathers C, Cousens SN. Neonatal cause-of-death estimates for the early and late neonatal periods for 194 countries: 2000-2013. *Bull World Health Organ* [en línea]. 2014 Nov 17 [citado 29 Abr 2022]; 93(1):19-28. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4271684/>
30. Alves JB, Lopes Gabani F, Ferrari RAP, Mendes Tacla MTG, Linck Junior A. Neonatal sepsis mortality in a municipality in southern Brazil 2000 to 2013. *Rev Paul Pediatr* [en línea]. 2018 Ene 8[citado 29 Abr2022]; 36(2): 132-140. Doi: [10.1590/1984-0462;2018;36;2;00001](https://doi.org/10.1590/1984-0462;2018;36;2;00001)
31. Alvarado Gamarra G, Alcalá-Marcos K, Abarca-Alfaro DM, Bao-Castro V. Características microbiológicas y terapéuticas de la sepsis neonatal confirmada en un hospital de Lima, Perú. *RevPeruMed* [en línea]. 2016 [citado 01 Mayo 2022]; 33(1) 74-82. doi: [10.17843/rpmesp.2016.331.2010](https://doi.org/10.17843/rpmesp.2016.331.2010)
32. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll B. Neonatal sepsis. *LancetInfectDis* [en línea]. 2017 Abr 20 [citado 01 May 2022]; Disponible en: <https://www.lebpedsoc.org/doc/HIGHLIGHTS%20FROM%20THE%20LITERATURE/neonatal%20sepsis.pdf>
33. Zamora Paucar LL, González Romero AC, Cruz Tenempaguay RE, Cordóvez Martínez MC. Etiología y perfil de susceptibilidad antimicrobiana en sepsis neonatal. *Rev ecuatomed*

Eugenio Espejo [en línea] 2022 [citado 01 Mayo 2022]; 16(1),4-17. Disponible en: <https://eugenioespejo.unach.edu.ec/index.php/EE/article/view/432>

34. Samudio GC, Monzón R, Ortiz LM, Godoy GM. Sepsis neonatal tardía nosocomial en una unidad de terapia intensiva: agentes etiológicos y localización más frecuente. *Rev. chil. Infectol* [en línea]. 2018 Jul [citado 01 Mayo 2022]; 35(5): 547-552. <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182018000500547>
35. Kidzun A, Klein L, Winter J, Schmeh I, GrÖdahl B, Gehring S, et al. Viral infections in neonates with suspected late onset bacterial sepsis- a prospective cohort study. *Am J perinatol* [en línea]. 2017 Ene [citado 03 Mayo del 2022]; 34(1): 1-7. doi:10.1055/s-0036-1584150
36. Cerone JB, Santos RP, Tristram D, Stellrecht KA, George K St, Horgan MJ, et al. Incidence of respiratory viral infection in infants with respiratory symptoms evaluated for late-onset sepsis. *J perinatol* [en línea]. 2017 Mayo 18 [citado 04 Mayo 2022]; 37(8): 922-926. doi:10.1038/jp.2017.69
37. Gupta N, Richter, Robert S, Kong M. Viral sepsis in children. *Front. Pediatr* [en línea]. 2018 Sep 18 [citado 04 Mayo 2022]; Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2018.00252/full>
38. Dong Y, Basmaci R, Titomanlio L, Sun B, Mercier JC. Neonatal sepsis: within and beyond China. *Chin Med J* [en línea]. Sep 2020 [citado 05 Mayo 2022]; 133(18): 2218-2228. [10.1097/CM9.0000000000000935](https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000935)
39. Otto WR, Lamson DM, Gonzalez G, Winberg GA, Pecora ND, Fisher BT, et al. Fatal neonatal sepsis associated with human adenovirus type 56 infection: genomic analysis of three recent cases detected in the United States. *Viruses* [en línea]. 2021 Jun 09 [citado 05 Mayo 2022]; 13(6): 1105. doi:10.3390/v13061105
40. Coronado Munoz A, Nawaratne U, McMann D, Ellsworth M, Meliones J, Boukas K. Late-onset neonatal sepsis in a patient with covid-19. *N Engl J Med* [en línea]. 2022 Abr 22 [citado 05 Mayo 2022]; 382(19). doi:10.1056/NEJMc2010614

41. Calle Vera RI, Cesme Mariño MA. Prevalencia de sepsis por hongos en neonatos hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo en el periodo Septiembre 2017- Septiembre 2019. [tesis Médico en línea]. Guayaquil: Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas; 2020 [citado 06 Mayo 2022]. Disponible en: <http://201.159.223.180/handle/3317/15349>
42. Sandoval Romero JV. Tipos de sepsis neonatal y sus complicaciones en la unidad de cuidados intensivos neonatales [tesis Médico en línea]. Ecuador: Universidad de Guayaquil; Facultad de Ciencias Médicas; 2018. [citado 06 Mayo 2022]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/31295>
43. Singh M, Alsaleem M, Gray CP. Neonatal Sepsis. PubMed [en línea]. Treasure Island (FL): StatPearls. 2022 [citado 06 Mayo 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531478/#article-25678.s5>
44. Arias Gomescoello ME, Valdiviezo Romero AM, Espinoza Alvarado EL, Morante Mendoza JL. Causas y diagnóstico de sepsis tardía en neonatos. Reciamuc [en línea]. 2019 Oct 01[citado 07 Mayo 2022]; 3(4): 56-75. Disponible en: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/388/401>
45. Chauhan N, Tiwari S, Jain U. Potential biomarkers for effective screening of neonatal sepsis infections: An overview. Microbialpathogenesis [en línea]. 2017 Jun[citado 07 Mayo 22]; 107: 234-242. doi: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.03.042>
46. Fuentes Guerrero JL. Sepsis neonatal perfil clínico y complicaciones en Hospital Francisco Icaza Bustamante [tesis Médico en línea]. Ecuador: Universidad de Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas; 2018. [citado 07 Mayo 2022]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/30952>
47. Clerigué N Coordinadora. Proceso asistencia integrado sepsis del niño [en línea]. España: Servicio Navarro de salud; 2018 [citado 04 Jul 2022]. Disponible en: <https://www.navarra.es/NR/ronlyres/907497000BB240D3B57F5B212B2CF1FD/409202/PEDIATRIA2018SEPSISNAVARRAFINAL.pdf>

48. Huidobro Chavez AVS. Factores clínicos y laboratoriales asociados al diagnóstico temprano de sepsis neonatal precoz en el Hospital María Auxiliadora [tesis Medico en línea]. Perú: Universidad Ricardo Palma, Facultad de Medicina Humana; 2019. [citado 10 Mayo 2022]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.14138/1763>
49. Gómez Cortés B. Sepsis. Protocolo diagnóstico pediátrico [en línea]. 2020 [citado 10 Mayo 2022]. 1: 153-166. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/12_sepsis.pdf
50. Dávila Aliaga C, Hinojosa Pérez R, Mendoza Ibáñez E, Gómez Galiano W, Espinoza Vivas Y, Torres Marcos E, et al. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la sepsis neonatal. AnFacmed [en línea]. 2020 Dic [citado 20 Ene 2022]; 81(3): 354-364. Disponible en: <https://doi.org/10.15381/anales.v81i3.19634>
51. Pérez Camacho P, Pino Escobar J, Cleves Luna D, Torres Mosquera A, Rosso Suarez A. Características clínicas y paraclínicas de recién nacidos con sepsis en un hospital nivel IV en Cali, Colombia. Infectio [en línea]. 2018 [citado 11 Mayo 2022]; 22(3): 141-146. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922018000300141&lng=en&nrm=iso&tlng=es
52. Sola A, Mir R, Lemus L, Fariña F, Ortiz j, Golombek S, et al. Suspected neonatal sepsis: tenth clinical consensus of Ibero-American society of Neonatology (SIBEN). Neo Reviews [en línea]. 2020 Ago [citado 11 May 2022]; 21(8). Disponible en: [10.1542/neo.21-8-e505](https://doi.org/10.1542/neo.21-8-e505)
53. Álvarez Rodríguez LA, Torrico Landaeta JM. Proteína C reactiva versus hemocultivos negativos en sepsis neonatal. RevCientCienMéd [en línea]. 2020 [citado 11 Mayo 2022]; 23(2) 161-165. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S1817-74332020000200006&script=sci_abstract
54. Puello Ávila AC, Cataño Villegas AE. Utilidad de la proteína C-reactiva en la sepsis neonatal temprana. Rev. Chil. infectol [en línea]. 2021 Abr [citado 11 Mayo 2022]; 38(2): 169-177. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0716-10182021000200169&script=sci_arttext&tlng=e#B13

55. Rashwan NI, Hassan MH, El-Deen ZMM, Ahmed A. Validity of biomarkers in screening for neonatal sepsis- a single center- hospital based study. *PediatrNeonatol* [en línea]. 2018 May [citado 11 Mayo 2022]; 60(2) 149-155. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29895470/>
56. De Rose DU, Perri A, Auriti C, Gallini F, Maggio L, Fiori B, et al. Time to positivity of blood cultures could inform decisions on antibiotics administration in neonatal early- onset sepsis. *Antibiotics* [en línea]. 2021 Ene [citado 11 Mayo 2022]; 10(28): 123. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33525647/>
57. Nakstad B. The diagnostic utility of procalcitonin, interleukin-6 and interleukin-8, and hyaluronic acid in the Norwegian consensus definition for early-onset neonatal sepsis. *Infectdrugresist* [en línea]. 2018 Mar [citado 11 Mayo 2022]; 8(11): 359-368. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29563816/>
58. Chávez A. Procalcitonina y proteína c reactiva en sepsis neonatal centro naval 2014-2015 [tesis Medicina con mención en Pediatría en línea]. Perú: Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana; 2017. [citado 11 Mayo 2022]. Disponible en: https://repositorio.usmp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12727/2954/namihas_ca.pdf?sequence=3&isAllowed=y
59. López Garrido E, González Quintanilla MA, Berlaga Bolado OM, Fortuna Reyna B de J, Rivera Vázquez P. Procalcitonina de cordón umbilical como predictor de sepsis temprana en recién nacidos prematuros en Tamaulipas México 2016. *MÉD. UIS* [en línea]. 2018 [citado 11 Mayo 2022]; 31(1): 23-30. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/muis/v31n1/0121-0319-muis-31-01-00023.pdf>
60. Hincu M, Ildiko Zona G, Stanciu G, Nemescu D, Paduraru Luminita. Relevance of biomarkers currently in use or research for practical diagnosis approach of neonatal early-onset sepsis. *Children (Basel)* [en línea]. 2020Dic. [citado 11 Mayo 2020]; 7(12): 309. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7767026/#B57-children-07-00309>
61. Izquierdo G, García P, Aravena M, Depliano L, Reyes A, Cofré F, et al. Hemocultivos en recién nacidos: optimizando la toma de muestra y su rendimiento [en línea]. Chile: Comité

consultivo de infecciones neonatales; 2018[citado 11 Mayo 2022]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v35n2/0716-1018-rci-35-02-0117.pdf>

62. Olorukooba AA, Ifusemu WR, Ibrahim MS, Jibril MB, Amadu L, Lawal BB. Prevalence and Factors Associated with Neonatal Sepsis in a Tertiary Hospital, North West Nigeria. Niger Med [en línea]. 2020 May. [citado 11 Mayo 2022]; 2020;61(2):60-66. Disponible en: [doi:10.4103/nmj.NMJ_31_19](https://doi.org/10.4103/nmj.NMJ_31_19)
63. Romero Guzmán JE. Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana en prematuros del hospital de apoto II- Sullana en el año 2017 [tesis Médico y Cirujano en línea]. Piuria, Perú: Universidad Nacional de Piura, Facultad de Medicina Humana; 2018. [citado 25 Mayo 2022]. Disponible en: <https://repositorio.unp.edu.pe/handle/UNP/1223>
64. Arcaya Condori, AL. Mortalidad y factores de riesgo asociados a sepsis neonatal en el servicio de neonatología del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa [tesis Médico y Cirujano en línea]. Arequipa, Perú: Universidad Nacional de San Agustín, Facultad de Medicina; 2018. [citado 18 Mayo 2022]. Disponible en: <http://repositorio.unsa.edu.pe/handle/UNSA/5582>
65. Alvares Apaza, AA. Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana en recién nacidos del servicio de neonatología en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna [tesis Médico y Cirujano en línea]. Perú: Universidad Nacional Jorge Bautista; 2021. [citado 02 Jun 2022]. Disponible en: <http://tesis.unjbg.edu.pe/handle/UNJBG/4168>
66. Román Parajón JM. Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana en el servicio de neonatología del Hospital Alemán Nicaragüense Enero a Junio 2014 [tesis en Pediatría en línea]. Nicaragua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Facultad de Ciencias Medicas; 2017. [citado 22 Mayo 2022]. Disponible en: <https://repositorio.unan.edu.ni/7084/>
67. Chávez Iparraguirre, EM. Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana en recién nacidos atendidos en la unidad de cuidados intensivos neonatales del hospital regional docente de Cajamarca [tesis Médico y Cirujano en línea]. Perú: Universidad Nacional de Cajamarca, Facultad de Medicina; 2018. [citado 25 Mayo 2022]. Disponible en: <https://repositorio.unc.edu.pe/handle/UNC/2215>

68. Imbaquingo Imbaquingo JE, Morales Medina MI. Sepsis neonatal temprana y ruptura de membranas como factores de riesgo en las UCI neonatales. RevFac Cien Med [en línea]. 2017 [citado 25 Mayo 2022]; 42(1): 75-82. Disponible en: https://revistadigital.uce.edu.ec/index.php/CIENCIAS_MEDICAS/article/view/1521
69. Ocviyanti D, Timotius Wahono W. Risk factors for neonatal sepsis in pregnant women with premature ruptura of the membrane. J Pregnancy [en línea]. Oct 2021 [citado 11 May 2022]. doi: [10.1155/2018/4823404](https://doi.org/10.1155/2018/4823404)
70. Lorduy Gómez JA, Carrillo González S. Asociación de factores obstétricos y neonatales con casos de sepsis neonatal temprana. RevHabanCienC Méd [en línea]. 2018 [citado 25 Mayo 2022]; 17 (5): 750-763. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2401>
71. Hermoza Aguirre J. Prevalencia de sepsis neonatal temprana y factores asociados en el Hospital III es Salud Puno [tesis Médico y Cirujano en línea]. Perú: Universidad Nacional del Altiplano, Facultad de Medicina Humana. 2018 [citado 25 May 2022]. Disponible en: <http://repositorio.unap.edu.pe/handle/UNAP/6468>
72. Bayih WA, Ayalew MY, Chaine ES, Abate Beletew B, Asnakew Alemayehu S, Asmare Aynalem Y, et al. The burden of neonatal sepsis and intrapartum fever among admitted neonates in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. Heileyon [en línea] 2021 Feb [citado 19 Mayo 2022]. doi: [10.1016/j.heliyon.2021.e06121](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06121)
73. Villasmil R, Santos Bolívar E, Briceño Pérez. Infección intraamniótica y corioamnionitis. RevLatinPerinat [en línea]. 2015 [citado 18 Mayo 2022]; 18(3): 219-225. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/EduardoReynaVillasmil/publication/283748773_Infeccion_intraamniotica_y_corioamnionitis/links/564694ec08ae54697fba0905/Infeccion-intraamniotica-y-corioamnionitis.pdf
74. Farromeque Eyzaguirre AM. Corioamnionitis, infección del tracto urinario y ruptura prematura de membranas asociadas a Sepsis neonatal, Chimbote [tesis Médico y Cirujano en línea] Perú: Universidad de San Pedro, Nuevo Chimbote, Facultad de

Ciencias Médicas; 2019 [citado 18 Mayo 2022]. Disponible en: <http://publicaciones.usanpedro.edu.pe/handle/USANPEDRO/9158>

75. Godoy Torales GM, Rienzi Grassi RR, León Rodas LA, Centurión R del C, Maidana Ricardo MM, Benitez Rolandi CD, et al. Sepsis neonatal en embarazos a término con corioamnionitis clínica, utilidad de la escala de sepsis. RevNac (Itauguá) [en línea]. 2020 [citado 18 Mayo 2022]. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1099778>
76. Clemades AM, Aríz FG, Perez Y, Kochetkoca AD, Kedisouba A. Factores de riesgo perinatales en la sepsis neonatal. Rev acta médica centro [en línea]. 2019 [citado 25 Mayo 2022]; 13(1) 20-19. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=85364>
77. Quispe Padilla KR. Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal precoz en recién nacidos atendidos en el servicio de neonatología del Hospital Manuel Núñez Butrón de puno en el año 2020 [tesis Médico y Cirujano en línea]. Puno, Perú: Universidad Nacional del Altiplano, Facultad de Medicina Humana; 2021. [citado 28 Mayo 2022]. Disponible en: <http://repositorio.unap.edu.pe/handle/UNAP/17373>
78. Sánchez Márquez KM. Factores de riesgo obstétricos relacionados con sepsis neonatal temprana atendidos en el departamento de neonatología, hospital Belén Trujillo 2011-2013 [tesis Médico y Cirujano en línea] Perú: Universidad privada Antenor Orrego, Facultad de Medicina; 2015. [citado 24 Mayo 2022]. Disponible en: <http://repositorio.upao.edu.pe/handle/20.500.12759/2168>
79. Ocampo Willis DL, Charle RA, Allen TT. Factores de riesgo asociados a la sepsis neonatal en el hospital nuevo amanecer. URACCAN [en línea]. 2020 [citado 14 Mayo 2022]; 41(1): 46-60. Disponible en: <https://doi.org/10.5377/ruc.v24i01.9910>
80. Murthy S, Godrho MA, Guddattu V, Simon Lewis LE, Sreekumaran Nair N. Risk factors of neonatal sepsis in India: A systematic review and meta-analysis. PLoSOne [en línea]. 2019 Abr [citado 22 Mayo 2022]; 14(4). doi:10.1371/journal.pone.0215683

81. Sigler San Román MV, Lobato Miguelez JL, Valladolid Urdangaray A, Fernández Mellado MJ, Fraca Padilla M, López Valverde M. La fiebre intraparto como factor predictivo de parto distócico y resultado neonatal adverso. *ClíninvestigginicolObstet* [en línea]. 2015 Dic [citado 19 Mayo 2022]; 42(4) 171-173. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-143273>
82. Hernández Portillo IL, O Hara LG, Arita Rivera IB, Nuñez Castro AJ, Casco Fúnez de Núñez E. Factores asociados a sepsis neonatal temprana en recién nacidos del hospital San Marcos, Ocatepeque. *Revista científica de la Escuela Universitaria de las ciencias de la salud* [en línea]. 2019 [citado 24 Mayo 2022]; 4(2) 37-43. Disponible en: <https://www.camjol.info/index.php/RCEUCS/article/view/7111>
83. Matos Alviso LJ, Reyes Hernández KL, Lopez Navarrete GE, Reyes Hernández MU, Aguilar Figueroa ES, et al. La prematuridad: epidemiología, causas y consecuencias, primer lugar de mortalidad y discapacidad. *Sal Jal* [en línea]. 2020 Dic [citado 28 Mayo 2022]; 7(3): 72-82. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=98553>
84. Hayun M, Alasiry E, Daud D, Febrani DB, Madjid D. The risk factors of early onset neonatal sepsis. *American Journal of clinical and experimental medicine* [en línea]. 2015 Abr 15 [citado 28 Mayo 2022]; 3(3) 78-82. Disponible en: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/summary?doi=10.1.1.929.4483>
85. Alvarado Ávila CV. Sepsis neonatal: factores de riesgo y complicaciones, estudio a realizar en el Hospital Martín Icaza de Babahoyo, período 2015 [tesis Médico en línea]. Guayaquil, Ecuador: Universidad de Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas; 2016. [citado 02 Jun 2022]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/20332>
86. Flores Quevedo, MA. Factores de riesgo de sepsis neonatal Hospital Santa Rosa Piura [tesis Médico Cirujano en línea]. Piura, Perú: Universidad César Vallejo Piura, Facultad de Ciencias de la Salud; 2021 [citado 25 Mayo 2022]. Disponible en: <https://repositorio.ucv.edu.pe/handle/20.500.12692/75017>

87. Uloa Ricardez A, Salazar Espino B. Epidemiología de infección neonatal temprana y tardía en una unidad de cuidados intensivos neonatales. *RevHospJuaMex* [en línea]. 2019 [citado 25 Mayo 2022]; 86(3): 110-155. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=89504>
88. Ayala Bernal KA, Espitia Mahecha LM. Sepsis neonatal: factores de riesgo métodos diagnósticos y tratamiento [tesis Médico y Cirujano en línea]. Bogotá, Colombia: Universidad El Bosque, Facultad de Medicina; 2021. [citado 24 Mayo 2022]. Disponible en: <https://repositorio.unbosque.edu.co/handle/20.500.12495/7569>
89. Adatara P, Afaya A, Mohammed Salia S, Adongo Afata R, Kuug AK, Agbinku E, et al. Risk factors for neonatal sepsis: A retrospective case control study among neonates who were delivered by Caesarean section at the trauma an specialist hospital Winneba, China. *Biomed Res Int* [en línea]. 2018 Dic [citado 16 Mayo 2022]; 7. Disponible en: Disponible en: [doi: 10.1155/2018/6153501](https://doi.org/10.1155/2018/6153501)
90. Centikaya M, Cekmez F, ErenerErcan T, Buyukkale G. Lower maternal /neonatal vitamin D are associated with increased risk of early neonatal sepsis in term infants. *Journal of perinatology* [en línea]. 2014 Ago 7[citado 28 Mayo 2022]; 35 (2015): 39-45. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Gokhan-Aydemir/publication/264637666_PS-221_Lower_Maternalneonatal_Vitamin_D_Levels_Are_Associated_With_Increased_Risk_Of_Early_Onset_Neonatal_Sepsis_In_Term_Infants/links/54be3fdd0cf218d4a16a566f/PS-221-Lower-Maternal-neonatal-Vitamin-D-Levels-Are-Associated-With-Increased-Risk-Of-Early-Onset-Neonatal-Sepsis-In-Term-Infants.pdf
91. León López PS. Factores asociados al líquido amniótico meconial y sus afectaciones en el bienestar fetal [tesis de Grado Obstetricia en línea]. Guayaquil, Ecuador: Universidad de Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas; 2019. [citado 02 Jun 2022]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/42232>
92. Pérez Morales L, Cruz Hernández A, Piovét Monzón LA, Jiménez Pérez LD. Factores de riesgo y microorganismos aislados en pacientes con sepsis neonatal. *MediSur* [en línea]. 2021Feb 2 [citado 24 Mayo 2022]; 19(1): 107-114. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1727897X2021000100107&script=sci_arttext&tlng=pt

ANEXOS

Anexo 1: Matriz consolidativa de datos de buscadores, descriptores y operadores lógicos utilizados

Tabla 1. Matriz de datos de buscadores, descriptores y operadores lógicos utilizados.

Términos utilizados y operadores lógicos		
Buscadores	Español	Inglés
PubMed		“Neonatal Sepsis” [Mesh]
		“Neonatal Sepsis/classification” [Mesh]
		“Early Onset Neonatal Sepsis” [Mesh] AND “Late Onset Neonatal Sepsis” [Mesh]
		“Neonatal Sepsis/epidemiology”[Mesh]
		((“Neonatal Sepsis” [Mesh]) AND “Incidence” OR “Prevalence” [Mesh]
		((“Neonatal Sepsis” [Mesh]) AND “Mortality” [Mesh]
		“Neonatal Sepsis/etiology”[Mesh]
		“Neonatal Sepsis/microbiology”[Mesh]
		“Neonatal Sepsis/physiopathology”[Mesh]
		“Neonatal Sepsis/diagnosis” [Mesh]

(("Neonatal Sepsis" [Mesh]) AND "Risk Factors"[Mesh])

Scielo

Sepsis Neonatal

Sepsis Neonatal AND
Epidemiología

Sepsis Neonatal AND
Incidencia OR Prevalencia

Sepsis Neonatal AND
Mortalidad

Sepsis Neonatal AND
Etiología

Sepsis Neonatal AND
Diagnóstico

Factores de Riesgo AND
Sepsis Neonatal Temprana

Factores maternos AND
Sepsis Neonatal

Prematurez AND Sepsis
Neonatal

Bajo Peso al Nacer AND
Sepsis Neonatal

Factores postnatales AND
Sepsis Neonatal

BVS
Sepsis Neonatal
Sepsis Neonatal de Aparición Temprana
(mh☺“Sepsis Neonatal/EP”))
(mh☺“Sepsis Neonatal/DI”))

Fuente: elaboración propia.

Anexo 2: Matriz consolidativa de artículos utilizados según tipo de estudio

Tabla 2. Matriz consolidada de tipo de artículos encontrados según el tipo de estudio

TIPO DE ESTUDIO	TÉRMINO UTILIZADO	NÚMERO DE ARTÍCULOS
Todos los artículos encontrados	-----	5039
Artículos utilizados	-----	86
Metaanálisis	“Meta-Analysis [Publication Type]” [MeSH] “Metaanálisis” [DeCS]	5
Descriptivo retrospectivo	(“Retrospective Studies/methods” [Mesh]) AND “Epidemiologic Studies”[Mesh]	3
Estudios de cohorte	“Cohort Studies” [MeSH] “Estudios de Cohortes” [DeCS]	3
Estudios de casos- controles	“Case-Control Studies” [MeSH] “Estudios de Casos y Controles” [DeCS]	12

Reporte de caso	“Case Reports [Publication Type]” [MeSH] “Informes de caso” [DeCS]	2
Revisión	“Review [Publication Type]” [MeSH] “Revisión” [DeCS]	8
Estudios de cohorte	“Cohort Studies/methods”[Mesh] “Estudios de cohortes” [DeCS]	29
Revisión sistemática	“Systematic Review” [Publication Type] Revisión Sistemática [DeCS]	18
Guía práctica clínica	“Practice Guideline” [Publication Type] “Guía práctica clínica” [DeCS]	1
Conferencia de consenso	“Consensus Development Conference” [Publication Type] “Conferencia de consenso” [DeCS]	1
Estudio observacional	“Observational Study” [Publication Type] “Estudio observacional” [DeCS]	4

Fuente: elaboración propia.

Anexo 3: Siglario

SIGLARIO

AEP: Asociación Española de Pediatría

CONS: Estafilococos coagulasa negativo

CVC: Catéter Venoso Central

EG: Edad Gestacional

INE: Instituto Nacional de Estadística

LCR: Líquido Cefalorraquídeo

LPM: Latidos por minuto

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: Proteína C Reactiva

RPM: Respiraciones por minuto

RPMO: Ruptura Prematura de Membranas Ovulares

SIRS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica

SNT: Sepsis Neonatal Temprana

TEP: Triángulo de Evaluación Pediátrica

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales