

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**

**FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS**

**MÉTODOS DIAGNÓSTICOS Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS INTRAHOSPITALARIAS EN  
SEPSIS NEONATAL**

**MONOGRAFIA**

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

**Adriana Suzeth Mazariegos Gramajo**

**Médico y Cirujano**

Guatemala, agosto 2021



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 la estudiante:

1. ADRIANA SUZETH MAZARIEGOS GRAMAJO 201512574 3000727750101

Cumplió 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 la modalidad de Monografía, titulada:

**MÉTODOS DIAGNÓSTICOS Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS  
INTRAHOSPITALARIAS EN SEPSIS NEONATAL**

Trabajo asesorado por la Dra. María Mercedes Vidal Blanding y revisado por el Dr. Walter Arturo Pérez Rodas, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

**ORDEN DE IMPRESIÓN**

En la Ciudad de Guatemala, el treinta y uno de agosto del dos mil veintiuno



*Magda Francisca Velásquez Tohom*  
Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom  
Coordinadora de la COTRAG



Jorge Fernando Orellana Oliva  
DECANO

*Jorge Fernando Orellana Oliva*  
Vo.Bo.  
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva, PhD.  
Decano



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

1. ADRIANA SUZETH MAZARIEGOS GRAMAJO 201512574 3000727750101

Presentó el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulado:

**MÉTODOS DIAGNÓSTICOS Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS  
INTRAHOSPITALARIAS EN SEPSIS NEONATAL**

El cual ha sido revisado y aprobado por el Dr. César Oswaldo García García, profesor de esta Coordinación y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se le **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el treinta y uno de agosto del año dos mil veintiuno.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom  
Coordinadora de la COTRAG



Guatemala, 31 de agosto del 2021

Doctora  
Magda Francisca Velásquez Tohom  
Coordinadora de la COTRAG  
Presente

Dra. Velásquez:

Le informo que yo:

1. ADRIANA SUZETH MAZARIEGOS GRAMAJO

  
-----

Presenté el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulada:

**MÉTODOS DIAGNÓSTICOS Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS  
INTRAHOSPITALARIAS EN SEPSIS NEONATAL**

Del cual la asesora y revisor 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**

Asesora: Dra. María Mercedes Vidal Blanding

  
-----  
Dra. María Mercedes Vidal Blanding  
Médica y Cirujana  
Cotrag 14,918

Revisor: Dr. Walter Arturo Pérez Rodas

Reg. de personal 20141399

  
-----  
Dr. Walter A. Pérez Rodas  
Médico y Cirujano  
Cotrag 14,918

Eavs  
136\_21MCOGG

adrianamazariegos15@gmail.com



## **DEDICATORIA**

Dedico esta monografía principalmente a Dios, como agradecimiento por regalarme vida y salud física y emocional; también a mis papás, ya que ellos han sido las personas que, durante todos mis años de formación académica, me han brindado su apoyo incondicional. A mis catedráticos que, de igual manera en todos mis años de aprendizaje, estuvieron presentes y a mis amigos que me regalaron su amistad y comprensión durante este tiempo, para que todo fuera mucho más fácil de llevar a cabo.



## **AGRADECIMIENTOS**

Primero, a Dios porque me ha regalado la oportunidad y la capacidad de estudiar la carrera que me gusta; segundo, a mis padres y familia, que de una u otra manera siempre estuvieron a la par mía brindándome su apoyo incondicional y. tercero a mi novio y mis amigos que han estado presentes durante mi formación educativa que, de manera directa, han permitido que todas las actividades llevadas a cabo durante este tiempo formativo hayan sido lo mejor posible. A todos ustedes, gracias.



# ÍNDICE

<b>Prólogo</b> .....	ii
<b>Introducción</b> .....	i
<b>Objetivos</b> .....	iii
<b>Métodos y técnicas</b> .....	v
<b>Contenido temático</b>	
<b>Capítulo 1.</b> Generalidades del proceso fisiopatológico de sepsis neonatal.....	1
<b>Capítulo 2.</b> Diagnóstico de sepsis neonatal.....	15
<b>Capítulo 3.</b> Tratamiento.....	37
<b>Capítulo 4.</b> Prevención.....	49
<b>Capítulo 5.</b> Análisis de la información .....	57
<b>Conclusiones</b> .....	65
<b>Recomendaciones</b> .....	67
<b>Referencias bibliográficas</b> .....	69
<b>Anexos</b> .....	81



## **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, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. 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, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.



## PRÓLOGO

La idea de esta obra surgió del interés que la investigadora ha expresado en torno al proceso infeccioso, sepsis neonatal y el elevado número de casos identificados durante sus prácticas hospitalarias, llevadas a cabo en hospitales nacionales de Guatemala.

Dado lo anterior, la investigadora me solicitó asesoría y apoyo para guiar su proceso de búsqueda de información y la forma pertinente de su organización. Como resultado, se presenta esta monografía que incluye métodos diagnósticos y estrategias terapéuticas en sepsis neonatal.

La monografía se encuentra desglosada en cinco capítulos, generalidades del proceso fisiopatológico, diagnóstico, tratamiento, prevención y análisis de la información. En ellos se incluye información verificada y expuesta de tal manera que genere interés en el lector y facilite su análisis.

Por tanto, es un agrado para mí, que la futura médico concluya la elaboración de este trabajo de graduación, ya que tengo el gusto de conocerla y asesorarla, para que termine la carrera de Médico y Cirujano, en los mejores términos.

Dra. María Mercedes Vidal Blanding

Asesora



# INTRODUCCIÓN

La sepsis es una respuesta desregulada del huésped a la infección que conduce a una disfunción orgánica potencialmente mortal. La sepsis neonatal se ha definido como un síndrome clínico que se presenta en los primeros 28 días de vida. Se manifiesta con signos sistémicos de infección derivada de la proliferación de patógenos en el torrente sanguíneo.<sup>1</sup> Esta puede afectar a los recién nacidos a término y a los prematuros. Estos últimos son quienes presentan mayor riesgo de padecerla, debido a la inmadurez del sistema inmunológico.

Esta patología representa un problema mundial de salud. Según *The Global Burden of Disease* se estima que, anualmente, se presentan 1.3 millones de casos de infecciones neonatales, de las cuales 203 000 muertes son atribuibles a sepsis. En América Latina la incidencia se encuentra entre 3,5 a 8,9 por cada 1000 nacidos vivos. En los países con ingresos bajos los recién nacidos se ven afectados con la alta prevalencia de enfermedades infecciosas y un acceso deficiente a los servicios de salud.<sup>2,3</sup>

La sepsis representa un gran reto en las unidades de cuidados intensivos neonatales por la dificultad para diagnosticarla ya que, a esta edad, los síntomas son inespecíficos y suelen confundirse con enfermedades neonatales no infecciosas, como el síndrome de aspiración meconial, malformaciones cardíacas y, en algunos casos, suelen ser indistinguibles. Por esto, es necesario el reconocimiento temprano, en conjunto con la administración rápida de antibióticos para reducir las muertes por sepsis.<sup>2-6</sup>

Ya que la clínica de sepsis neonatal es inespecífica, la sospecha diagnóstica se fundamenta en la presencia de factores de riesgo. Estos se dividen en factores de riesgo materno, como la colonización de bacterias patógenas en el canal vaginal o patologías asociadas a estas bacterias, corioamnionitis, trabajo de parto prematuro y la duración de la ruptura prematura de membranas; y los factores asociados al neonato, como la edad gestacional menor a 37 semanas y el peso al nacer a causa de su sistema inmune inmaduro. Asociado a esto el uso de maniobras invasivas o intrahospitalarias en el recién nacido aumentan el riesgo de desarrollar la infección.<sup>1, 4, 6</sup>

La tasa mundial de mortalidad de sepsis neonatal se encuentra entre el 10-30%. En los países en vías de desarrollo la letalidad es de 40%. Es una de las principales causas de mortalidad en neonatos.<sup>7</sup> Por lo tanto, es crucial el reconocimiento temprano para garantizar mejores resultados en los neonatos, así como conocer los métodos diagnósticos eficaces y

medidas terapéuticas adecuadas para el manejo temprano de sepsis neonatal y, de esta forma, disminuir la mortalidad, la estancia hospitalaria y resistencia antibiótica asociada a esta patología.

El objetivo de esta monografía es responder a la pregunta de investigación ¿cuál es el diagnóstico y tratamiento intrahospitalario en pacientes con sepsis neonatal?

Para la elaboración de esta investigación se realizaron búsquedas en bases de datos de la Biblioteca y Centro de Documentación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, PubMed, *UpToDate* y *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Se consultaron revistas médicas reconocidas, como *The Lancet*, *The New England Journal of Medicine* y artículos y guías de Asociaciones de Pediatría reconocidas internacionalmente.

Posteriormente, se utilizó la literatura médica en los idiomas español e inglés, de los últimos 10 años de publicación, que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión, de la población en estudio, neonatos a término y prematuros. Luego, se analizó la información captada para responder a la pregunta de investigación.

Este informe de investigación se presenta en cinco capítulos de contenido temático. En el primer capítulo se incluyen las generalidades del proceso fisiopatológico, abarca definiciones, causas etiológicas, datos epidemiológicos y factores de riesgo que predisponen a la enfermedad. En el segundo capítulo se describen los métodos diagnósticos clínicos y complementarios utilizados actualmente, así también se presenta un algoritmo diagnóstico que permite orientar al facultativo ante cualquier sospecha diagnóstica de sepsis neonatal. Luego, en el capítulo tercero se describen las diversas terapias antibióticas que se pueden utilizar en el cuadro infeccioso, incluso, se mencionan terapias coadyuvantes que en la actualidad aún necesitan más estudios para ser incluidas en las de primera o segunda elección. En el capítulo cuarto se enlistan las medidas de prevención médicamente aprobadas para disminuir el riesgo de sepsis en neonatos. Y, en el último capítulo, se describe el análisis de la información con base en los datos recopilados sobre sepsis neonatal.

Se concluye que la sepsis neonatal es un síndrome clínico que afecta recién nacidos hasta el día 28, puede ser de inicio temprano o tardío, dependiendo del momento de aparición, antes o después de las 72 horas de vida, respectivamente. La sospecha diagnóstica de este proceso infeccioso se puede realizar con un examen físico detallado y junto con estudios complementarios se confirma, esto debe ser lo más pronto posible, para disminuir la probabilidad de complicaciones y mejorar el pronóstico de vida de cada uno de los pacientes.

# OBJETIVOS

## Objetivo general

Describir el abordaje diagnóstico y terapéutico intrahospitalario en pacientes con sepsis neonatal.

## Objetivos específicos

1. Describir las características patológicas y epidemiológicas de la sepsis neonatal.
2. Enunciar los métodos diagnósticos actuales para sepsis neonatal.
3. Detallar el manejo terapéutico en pacientes con sepsis neonatal.
4. Describir las medidas preventivas de sepsis neonatal.



# MÉTODOS Y TÉCNICAS

**Tipo de estudio:** Monografía de compilación

**Diseño:** Descriptiva.

**Descriptores.** Para las búsquedas se utilizaron Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) en español y términos de Encabezados de Temas Médicos (MeSH) en inglés, calificadores como: epidemiology, etiology, diagnosis, treatment, prevention, biomarkers, blood culture y neutropenia, relacionados por medio del operador lógico AND, tabla 1.

## Fuentes de información

Para realizar las búsquedas, se utilizaron bases de datos como: *UptoDate*, PubMed y motores de búsqueda como Scholar Google; revistas médicas reconocidas como The Lancet, The New England Journal of Medicine, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) y artículos y guías de Asociaciones de Pediatría reconocidas internacionalmente. Se utilizó Zotero como gestor de referencias bibliográficas.

## Selección de material a utilizar

Las fuentes de información relevantes y de interés para la investigación cumplían con los criterios de inclusión y exclusión. Estos se realizaron de acuerdo con la población en estudio, neonatos a término y prematuros. También se tomó en cuenta que la fecha de publicación de la fuente correspondiera a los últimos 10 años, que estuviera disponible el texto completo y de libre acceso. Se tomaron en cuenta estudios metaanálisis, ensayos de asignación aleatoria, ensayos clínicos, así como revisiones sistemáticas, discusiones y artículos originales. También se incluyeron revisiones que contienen datos relevantes de la enfermedad, sin importar la fecha de publicación. Se excluyeron fuentes que no cuentan con alguno de los DeCS o MeSH, así como aquellos que se desvían de la temática principal (Tabla 2).

## Plan de análisis

Para el análisis de la información, se revisaron las similitudes o diferencias entre los resultados de cada una las fuentes para analizar la información. De esta manera, se buscó respuesta a la pregunta de investigación: ¿cuál es el diagnóstico y tratamiento intrahospitalario en pacientes con sepsis neonatal?, describiendo los conceptos para explicar las respuestas de la manera más detallada posible, dentro de los límites de la investigación.



# CAPÍTULO 1. GENERALIDADES DEL PROCESO FISIOPATOLÓGICO DE SEPSIS NEONATAL

## SUMARIO

- **Definición**
- **Etiología**
- **Clasificación**
- **Epidemiología**
- **Factores de riesgo**
- **Fisiopatología**

En este capítulo se mencionan conceptos generales del proceso fisiopatológico, principalmente, se abordan definiciones, causas etiológicas de sepsis neonatal y la clasificación de la enfermedad por el momento de aparición de síntomas en el recién nacido. Datos epidemiológicos relevantes mundialmente y factores de riesgo maternos y neonatales que predisponen al desarrollo de la enfermedad.

### 1.1 Definición

La sepsis neonatal se define como un síndrome clínico causado por la infección del torrente sanguíneo en los recién nacidos menores de 28 días. La fuente del patógeno puede atribuirse a una infección en el útero, una adquisición de la flora materna o una adquisición posnatal del hospital o la comunidad. El momento de la exposición, el tamaño del inóculo, el estado inmunológico del lactante y la virulencia del agente causal influyen en la expresión clínica de la sepsis neonatal. <sup>8</sup>

### 1.2 Etiología

Los microorganismos que causan sepsis neonatal difieren según los países y el área geográfica. Los patógenos van desde bacterias Gram positivas y Gram negativas, que son las que más se identifican, hasta virus y hongos. En la sepsis de inicio temprano, los patógenos más comunes son el Estreptococo del grupo B (GBS, siglas del nombre en inglés) y *Escherichia coli*. Entre los microorganismos causantes de sepsis temprana, pero menos comunes, se encuentran *Listeria monocytogenes*, Estreptococos de los grupos A, C y G, *Streptococcus pneumoniae*,

*Streptococcus viridans*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* y estafilococo coagulasa negativo (CoNS, siglas del nombre en inglés).<sup>9, 10</sup>

Sin embargo, en los países emergentes, las bacterias Gram negativas (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *E. coli*) están en primer plano. *Ureaplasma parvum* y *Ureaplasma urealyticum* son los microorganismos más comunes aislados de la placenta y el líquido amniótico en pacientes con corioamnionitis detectada histológicamente; sin embargo, la colonización de cepas de *Ureaplasma* en el aparato respiratorio se ha asociado con displasia broncopulmonar en prematuros.<sup>10</sup>

Entre los virus que se han asociado a sepsis se incluyen *echovirus*, *enterovirus*, *virus Cocksackie*, *adenovirus*, *rinovirus*, *parainfluenza*, *sincitial respiratorio* y *herpes virus*. *Cándida albicans* y otras especies de *Cándida* son los hongos comúnmente encontrados en sepsis neonatal.

En los países desarrollados se ha informado que los patógenos causantes de sepsis neonatal temprana son el estreptococo del grupo B, *E. coli* y otras bacterias Gram negativas. *E. coli* es la segunda causa de sepsis neonatal, representando el 24% de todos los casos de inicio temprano y la mayoría de las infecciones en recién nacidos prematuros.<sup>11</sup>

Scharg S. et al. realizaron una vigilancia para documentar la epidemiología de la sepsis neonatal de inicio temprano del 2005 a 2014, en la cual identificaron 1484 casos de sepsis neonatal y que el microorganismo más frecuente fue el estreptococo de grupo B, seguido de *E. coli* y *Streptococcus viridans*. La incidencia de sepsis por estreptococo del grupo B disminuyó de 2005 a 2014, con 0.27 y 0.22 respectivamente.<sup>12</sup>

La prevalencia de colonización materna por estreptococo del grupo B depende de la región y el método de detección que se realice. Se estima que, en el ámbito mundial, entre el 10 al 30% de las mujeres son portadoras de la bacteria en su microbiota rectal y/o vaginal. Russell y Col. hicieron una revisión en la que se incluyó 390 artículos, 85 países y 399 924 mujeres embarazadas. Se estimó que, en el mundo, la colonización por GBS fue de 18%, siendo menos prevalente en Asia con 12%.<sup>13</sup>

Un estudio realizado en Corea del Sur demostró que, entre las bacterias Gram positivas y Gram negativas, en el 44.5% se aisló *Staphylococcus aureus*, el 31.1% se aislaron otros estafilococos y el 9.3% se encontró *E. coli*. En los países en desarrollo también se observa el mismo patrón relacionado con los patógenos causantes, en la sepsis de inicio temprano comúnmente se encuentran bacterias Gram negativas como *E. coli* y *Klebsiella*, mientras que en

la sepsis de inicio tardío los Gram positivos como estafilococo coagulasa negativo, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae* son los principales causantes. <sup>11, 14</sup>

En la sepsis de inicio tardío, los más comunes fueron estafilococo coagulasa negativo, *E. coli*, *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella*. Entre los patógenos adquiridos en hospitales en vías de desarrollo se encuentran *Klebsiella* (16-28%), estafilococo coagulasa negativo (8-28%), *Staphylococcus aureus* (8-22%) y *E. coli* (5-16%). <sup>11</sup>

Entre los patógenos adquiridos en la comunidad, se encuentra *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*, *E. coli* y estreptococo del grupo B. En las infecciones de inicio tardío, *Staphylococcus aureus* y CoNS, son la causa más frecuente, principalmente en recién nacidos de muy bajo peso al nacer. <sup>11</sup>

En la sepsis adquirida en el hospital los patógenos más comunes son *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, CoNS, *Pseudomonas sp.* *Enterobacter sp.* y *Candida sp.* mientras que los patógenos asociados a infección adquirida en la comunidad son *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, GBS, *S. pneumoniae* y *Salmonella*. <sup>11</sup>

Desalegne et al. realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis de los principales patógenos que causan la sepsis neonatal en países de desarrollo, reportaron que los más comunes eran *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*, CoNS. En África, resaltó la prevalencia de *E. coli*, *Klebsiella* y *Staphylococcus aureus*, en América Latina el más dominante fue el estafilococo coagulasa negativo y reportaron que *E. coli* es más prevalente en Asia. <sup>11</sup>

### 1.2.1 Estreptococo del grupo B

El estreptococo del grupo B es una bacteria encapsulada, diplococo Gram positivo que se encuentra comúnmente en el tracto gastrointestinal y genital. Se han identificado 10 serotipos distintos, pero es el serotipo III el causante de la mayoría de las enfermedades. El GBS se encuentra comúnmente en la flora gastrointestinal y genital, en el 20% de los adultos. La transmisión de esta bacteria ocurre durante el trabajo de parto y el parto. <sup>15 16</sup>

El estreptococo del grupo B posee distintos factores de virulencia que determinan la capacidad del patógeno para causar enfermedad: el polisacárido capsular, el cual ayuda a evadir la fagocitosis, el Pili, que permite la adherencia de la bacteria a las células epiteliales del huésped, C5a peptidasa, la cual inhibe a la C5a humana, inhibiendo la función del complemento. <sup>15</sup>

Los recién nacidos adquieren la infección en el útero cuando las bacterias ascienden desde el canal vaginal, o durante el paso del bebé a través de la vagina. Las investigaciones sugieren que se necesita un inóculo alto para causar transmisión vertical y desarrollar sepsis de

inicio temprano. Esta bacteria también se puede adquirir en la comunidad, por medio de la madre o personas colonizadas y desarrollar sepsis de inicio tardío, meningitis u otro tipo de infección.<sup>16</sup>

En los recién nacidos infectados, las manifestaciones clínicas se desarrollan rápidamente después del parto, las más peligrosas son la dificultad respiratoria y la inestabilidad hemodinámica. Estos bebés también tienen alto riesgo de padecer meningitis. Si no se inicia un tratamiento antibiótico, el deterioro clínico será rápido.<sup>15</sup>

### 1.2.2 *Escherichia coli*

*Escherichia coli* es un bacilo Gram negativo anaerobio facultativo de la familia *Enterobacteriácea*, que comúnmente coloniza el tracto urinario y gastrointestinal de la madre. Se le considera la segunda causa más frecuente de sepsis neonatal temprana en recién nacidos a término y la más común en pacientes con muy bajo peso al nacer.<sup>15</sup>

Su estructura antigénica está constituida por el antígeno capsular “K”, antígeno somático “O” y el antígeno flagelar “H”. Las cepas que contienen el antígeno “K1” se han relacionado con mayor riesgo de producir meningitis y sepsis neonatal.<sup>15</sup>

### 1.2.3 *Listeria monocytogenes*

La *listeria* es un bacilo Gram positivo anaerobio facultativo. Se encuentra en el suelo, vegetación en descomposición y alimentos crudos. Es la única especie de *Listeria* que infecta a seres humanos. Se debe tener la sospecha de infección por *Listeria* cuando la madre ha consumido carne cruda, leche o quesos no pasteurizados u otros productos no procesados.<sup>15,17</sup>

La *Listeria* tiene factores de virulencia como la listeriolisina la cual ayuda a que organismo evite el estrés oxidativo de los lisosomas. De esta manera permite la replicación intracelular. Las proteínas ActA, fosfolipasa C y lecitina permiten la polimerización de actina y la lisis de las membranas fagosómicas, lo que permite la transmisión de una célula a otra.<sup>15</sup>

Durante el embarazo, las mujeres tienen riesgo elevado de contraer *listeria* y esta infección se ha asociado a abortos espontáneos e infecciones neonatales. Esta bacteria tiene predilección por el tejido fetal y placentario. Se puede atribuir la mayor susceptibilidad a las alteraciones del sistema inmune, el cual tiene un cambio entre la inmunidad innata y humoral, lo que eleva a una regulación positiva de la inmunidad mediada por Th2 y una disminución en Th1.<sup>17</sup>

Las manifestaciones clínicas del recién nacido son similares a las de la infección por estreptococo del grupo B, con dificultad respiratorias, meningitis y sepsis. En casos graves pueden desarrollar lesiones dermatológicas, conocido como granulomatosis infantiséptica.<sup>15</sup>

#### 1.2.4 *Staphylococcus aureus* y estafilococo coagulasa negativo

Los estafilococos son cocos Gram positivos aerobios y facultativamente anaerobios que producen catalasa y tienen tendencia a formar racimos irregulares. El *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus hyicus-intermedius* comprenden el grupo denominado coagulasa positivos, mientras que los estafilococos restantes se catalogan como coagulasa negativos.

Los estafilococos coagulasa negativos se encuentran entre los componentes más frecuentes de la flora de la piel normal. Estos han sido el patógeno más común aislado en casos de sepsis neonatal de inicio tardío, especialmente en los pacientes con muy bajo peso al nacer.

El *Staphylococcus aureus* coloniza comúnmente la piel y las membranas mucosas y es capaz de adherirse a superficies por su capacidad de producir biopelículas. Estas biopelículas tienen la función de proteger a las bacterias contra la penetración de antibióticos y tienen la particularidad de producir sustancias que ayudan a evadir el sistema inmune del hospedero.<sup>15</sup>

*Staphylococcus epidermidis* es el estafilococo más común aislado en la piel humana y representa más del 75% de los CoNS encontrados en hemocultivos. La patogenia de las infecciones por CoNS se deriva de los determinantes que facilitan la supervivencia de la bacteria en las superficies de la piel, como la formación de la biopelícula, la adhesión a tejidos y superficies protésicas y componentes que permiten la evasión del sistema inmune.<sup>18</sup>

#### 1.2.5 Gram negativos

Las bacterias Gram negativas constituyen una tercera parte de las infecciones neonatales, pero se encuentran entre el 40 y 69% de las muertes por sepsis en este grupo etario. La transmisión ocurre comúnmente por una higiene de manos deficiente en el personal de salud, por la colonización del tracto gastrointestinal, contaminación de alimentación parenteral y los catéteres vesicales.

Los organismos que comúnmente se han aislado son *E. coli*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Enterobacter* y *Serratia*. En la mayoría de estudio de casos, se ha concluido que *Klebsiella* es el agente Gram negativo más asociado a sepsis neonatal de inicio tardío. La infección por *Citrobacter* se asocia de manera especial a formación de abscesos cerebrales, debido a su capacidad de sobrevivir intracelularmente, sin embargo, se puede diseminar a otros órganos.

### 1.2.6 *Cándida* spp

Las infecciones causadas por *Cándida* son la tercera causa de sepsis neonatal tardía en bebés prematuros. La incidencia a nivel mundial de infecciones invasivas por *Candida* es de 5 a 10 casos por cada 10 000 nacidos vivos. Los factores de riesgo asociados a esta infección son el bajo peso al nacer, ingreso a unidades de cuidado intensivo, el uso de antibióticos de amplio espectro, alimentación parenteral mayor a 5 días y el sexo masculino.<sup>15, 19</sup>

Las especies que comúnmente se aíslan en lactantes son *C. albicans*, que representa el 60 al 75% de los casos y *C. parapsilosis*, que representa del 20 al 30% de los casos. Estas especies son adquiridas principalmente en el ambiente hospitalario, especialmente en las unidades de cuidados intensivos neonatales.<sup>15, 19</sup>

La mayoría de las infecciones por este hongo son por transmisión vertical de la madre. Sin embargo, en algunos casos, en especial la de *C. parapsilosis* son el resultado de transmisión horizontal por el personal de salud o del entorno hospitalario.<sup>19</sup>

La bacteriemia es la presentación más común de *Cándida* en los recién nacidos, sin embargo, también puede manifestarse como meningitis, endocarditis, abscesos renales, esplénicos y hepáticos, infecciones urinarias, osteomielitis e infecciones de la piel.<sup>19</sup>

En los pacientes que presenten infección de catéter por *Cándida*, se recomienda la extracción del mismo debido a la capacidad del hongo por crear biopelículas, también se ha evidenciado que esta práctica mejora la supervivencia y eliminación rápida del microorganismo.<sup>15</sup>

### 1.2.7 Virus del herpes simple (VHS)

El VHS es un miembro de la familia de los virus *Herpesviridae*. Comúnmente ingresa al huésped por medio de las mucosas o en la piel lesionada. Penetra infectando las terminaciones nerviosas, para transportarse por el flujo axonal hacia los ganglios de la raíz dorsal.

En los lactantes, se puede transmitir en tres periodos, el intrauterino que se estima su incidencia de 1 en 250 000 partos; perinatal, el 85% se adquieren de esta forma, cuando el tracto genital de la madre posee una infección por VHS; y postnatal, que representa el 10% de las infecciones por VHS.<sup>20</sup>

Este virus puede tener las mismas manifestaciones clínicas que una enfermedad bacteriana, sepsis o meningitis, por lo que debe sospecharse cuando se encuentren lesiones mucocutáneas, líquido cefalorraquídeo alterado, convulsiones, imágenes neurológicas anormales o signos asociados a sepsis como dificultad respiratoria, trombocitopenia, entre otros.<sup>20</sup>

La infección por VHS debe considerarse como diagnóstico diferencial en la infección del recién nacido y la cual es potencialmente devastadora. En los recién nacidos se debe tener presente este diagnóstico para iniciar tratamiento oportuno, ya que el 80% de los pacientes con VHS no tratado termina en muerte.<sup>20</sup>

### **1.3 Clasificación**

La sepsis neonatal se clasifica según el momento del inicio de los síntomas, puede ser presentación temprana o tardía. La sepsis neonatal de inicio temprano (EOS, siglas del nombre en inglés) se define como la presentación de infección, como bacteriemia o meningitis, que ocurren dentro de las primeras 72 horas de vida en los recién nacidos hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales. Algunos autores también han descrito que puede desarrollarse en los primeros 7 días en bebés a término. La sepsis temprana es causada comúnmente por patógenos que se transmiten de la madre al bebé durante el embarazo o el parto.

8. 21

La sepsis de inicio tardío (LOS, siglas del nombre en inglés) se define como la presencia de infección después de las 72 horas del nacimiento, se asocia al entorno hospitalario o comunitario posterior al nacimiento, su incidencia máxima se presenta entre el décimo y el vigésimo día de vida. Esta inversamente relacionada con el peso al nacer y se ha registrado que el uso de intervenciones invasivas como catéteres y ventilación mecánica aumentan el riesgo de padecerla.<sup>22</sup>

### **1.4 Epidemiología**

La sepsis neonatal continúa siendo una de las patologías más frecuentes en los recién nacidos, la importancia radica en la incidencia a nivel mundial y latinoamericano, la cual está asociada a un alto porcentaje de complicaciones y mortalidad. A esta patología se le atribuyen 1.5 millones de muertes al año. En los países desarrollados la incidencia se encuentra entre 1 a 8 por cada 1000 nacidos vivos, mientras que los países en vías de desarrollo son de 3 a 12 por cada 1000.<sup>3</sup>

Recientemente, se ha reportado que la incidencia de EOS en pacientes con muy bajo peso al nacer (MBPN) es de 9 a 11 casos por cada 1000 nacidos vivos, lo cual ha mejorado desde los años 90 en donde se reportan 19 a 32 casos por 1000 nacidos vivos. El 95% de los recién nacidos prematuros con EOS requerirán ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales para soporte ventilatorio y/o circulatorio, mientras que en los neonatos a término que padecen EOS, el 60% lo requerirá; el porcentaje de mortalidad en recién nacidos a término es del 2% a 3%, el 75% de las muertes con EOS se presentan en recién nacidos con MBPAN.<sup>23 24</sup>

La epidemiología de la sepsis neonatal ha ido cambiando con el tiempo. En Estados Unidos de Norteamérica se ha visto disminución en la incidencia de sepsis de inicio temprano debido al tamizaje en mujeres embarazadas con estreptococo del grupo B, así como el uso profiláctico de antibióticos durante el parto. En contraste, los datos relacionados con sepsis tardía se han mantenido en los mismos rangos. Se estima que la incidencia de EOS con hemocultivo positivo es de 1 por 1000 nacidos vivos y es más común en prematuros, así como en pacientes con MBPN. El sexo masculino tiene más riesgo de sepsis y meningitis, especialmente por bacilos Gram negativos.<sup>8</sup>

Un estudio realizado en Corea del Sur, entre 1997 y 1999, reportó que la tasa de incidencia de sepsis neonatal fue de 6 por cada 1000 nacidos vivos y 30 de cada 1000 nacidos vivos presentaban signos clínicos de sepsis neonatal. Las tasas de mortalidad fueron de 2.2% y 4.7% respectivamente.<sup>14</sup>

En Taiwán, se realizó un estudio durante los años de 2001-2006, en el cual se reportó una incidencia de 4 casos por cada 1000 nacidos vivos. En Suiza, se analizó la incidencia de sepsis neonatal durante los años de 2011 a 2015, la cual fue de 1.43 por cada 1000 nacidos vivos, con una tasa de mortalidad del 18%.<sup>9, 25</sup>

En Latinoamérica, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) indicó que la sepsis representa la segunda causa de muerte en neonatos en Chile. Su incidencia es de 1 a 8 por cada 1000 nacidos vivos. Según Pérez, et al. en un estudio realizado en un hospital de tercer nivel en México reportan que la sepsis es la segunda causa de muerte en los recién nacidos, con una incidencia de 4.7 por cada 1000 nacidos vivos.<sup>26</sup>

En Lima, Perú se realizó un estudio en el año 2014 que describía las características microbiológicas y terapéuticas de la sepsis neonatal, en la que se reportó la incidencia de sepsis confirmada de 4.1 por cada 1000 nacidos vivos, la tasa de mortalidad fue de 0.97 por cada 1000 nacidos vivos y la tasa de letalidad de 23.5%.<sup>27</sup>

Los países en desarrollo carecen de un sistema de vigilancia adecuado, por lo que varios casos de recién nacidos mueren en casa sin ser registrados. Por lo que es probable que no se notifique la sepsis neonatal, sugiriendo un impacto mayor sobre la mortalidad de la enfermedad.<sup>5</sup>

## **1.5 Factores de riesgo**

### **1.5.1. Sepsis de inicio temprano**

En la sepsis de aparición temprana se pueden distinguir factores de riesgo maternos como propios del neonato. Entre los factores de riesgo asociados al recién nacido, para el desarrollo

de sepsis los factores más importantes son el bajo peso al nacer y la prematurez. Estos bebés tienen de tres a diez veces más riesgo de desarrollar sepsis que los recién nacidos a término con peso adecuado al nacer. El sufrimiento fetal, embarazo múltiple, puntuación APGAR (Apariencia, pulso, gestos, actividad y respiración) baja y la reanimación del recién nacido aumentan el riesgo de sepsis de aparición temprana. Entre los factores maternos se encuentra el parto pretérmino, ruptura de membrana prematura y prolongada, infección materna durante el parto, así como bajo nivel socioeconómico.<sup>23 10</sup>

Los factores de riesgo que más se han relacionado con aparición de sepsis temprana en recién nacidos pretérmino son edad gestacional, peso al nacer, ruptura de membranas prematura, ruptura de membranas ovulares prolongada, trabajo de parto prematuro, edad y raza materna, fiebre materna, tipo de parto y administración de antibióticos.

La presentación clínica de corioamnionitis se ha utilizado como factor de riesgo para sepsis neonatal. El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología ha utilizado recientemente el término “infección intraamniótica” en lugar de corioamnionitis, para referirse a los signos clínicos, ya que esta última es un diagnóstico histológico. Se debe sospechar de infección intraamniótica cuando la madre presente temperatura, un pico mayor a 39° o temperatura de 38° a 39° que persista por más de 30 minutos acompañado de una de las siguientes: leucocitosis materna, líquido cervical purulento, taquicardia fetal.<sup>8. 23</sup>

Entre los riesgos maternos que predisponen al desarrollo de sepsis neonatal se encuentra la ingesta de alimentos contaminados con *Listeria monocytogenes*, comúnmente en embutidos, la realización de procedimientos como cerclaje cervical y amniocentesis, que pueden aumentar el riesgo de infección intraamniótica. Durante el parto se encuentran la ruptura de membranas ovulares prolongada, fiebre, colonización vaginal por estreptococos de grupo B y bacteriuria asintomática.<sup>21</sup> La duración del trabajo de parto, múltiples tactos vaginales, uso de monitores fetales intravaginales y líquido meconial son predisponentes para el desarrollo de corioamnionitis.  
21

Chan G. et al. clasificaron en tres categorías los factores de riesgo materno: infección materna, colonización materna y factores de riesgo de infección. La infección materna se definió como signos clínicos de infección (fiebre, taquicardia, sensibilidad uterina, flujo vaginal con mal olor) más la confirmación de presencia de bacterias por laboratorio (por medio de cultivos positivos en sangre, líquido amniótico u orina), recuento elevado de glóbulos blancos, proteína C reactiva elevada. La colonización materna se define como la presencia de bacterias en tracto urinario o vaginal sin síntomas o signos clínicos de infección. Factores de riesgo de infección,

pacientes que presenten ruptura prematura de membranas, ruptura de membranas prolongado (mayor a 18 horas).<sup>28</sup>

Jiang Z. et al. realizaron un estudio de casos y controles en China en el que se incluyó a 147 pacientes con sepsis neonatal temprana. Entre los factores que se analizaron en los pacientes se encuentran: la edad materna mayor a 35 años, la ocupación de la madre, vivienda en región urbana, posición fetal anormal, parto por cesárea, ruptura prematura de membranas, paridad, anomalías en el líquido amniótico, hipertensión gestacional, sufrimiento fetal, sexo del recién nacido, bajo peso al nacer, APGAR, ictericia neonatal y anomalías placentarias. En el estudio se concluyó que los principales factores de riesgo para desarrollar sepsis neonatal abarcan la edad materna mayor a 35 años (Odds Ratio, OR) = 4,835, intervalo de confianza (IC) del 95% = 1,170-19,981], el parto por cesárea (OR = 0,103, IC del 95% = 0,041-0,258) y la rotura prematura de membranas (OR = 0,207, IC del 95% = 0,078-0,547).<sup>29</sup>

En Mongolia, Ji. Y. et al. realizaron un programa para detección y prevención de la infección neonatal por estreptococo del grupo B. En él detectaron que los factores de riesgo para la colonización materna por estreptococo del grupo B son el parto prematuro, entre 35 y 37 semanas (OR= 1,7, IC del 95%: 1,22-2,33), región de origen, áreas de residencia, edad materna (mayor de 34 años) (OR = 1,5, 1,06–2,09), rotura de membranas antes del trabajo de parto (OR = 1,8, 1,34–2,35), diabetes mellitus gestacional (OR = 1,6, 1,14–2,28) y anemia materna leve, hemoglobina de 9 a 11 g/dL, (OR = 1,5, 1,16–2,06).<sup>30</sup>

En México, se realizó un estudio que incluyó 63 pacientes en el Hospital Regional 180 del Instituto Mexicano del Seguro Social. En este estudio se identificó la relación entre ciertos factores de riesgo, como la baja edad gestacional, sexo, peso al nacer, patologías maternas, ruptura prematura de membrana, y el desarrollo de sepsis neonatal temprana. La edad gestacional promedio fue de 32 a 33 semanas y se concluyó que la enfermedad materna ( $p < 0.05$ ), intubación ( $p < 0.007$ ) y la necesidad de reanimación cardiopulmonar ( $p < 0.01$ ) son factores asociados al desarrollo de sepsis neonatal.<sup>31</sup>

### 1.5.2 Sepsis de inicio tardío

Entre los factores de riesgo asociados a la sepsis neonatal tardía se encuentran la inmadurez, el uso de catéteres, la ventilación mecánica, intervenciones quirúrgicas, enfermedades cardíacas y respiratorias, el fallo temprano en la alimentación precoz con leche materna y el uso prolongado de alimentación parenteral.<sup>10, 22</sup>

Hassani S. et al. realizaron un estudio multicéntrico de casos y controles sobre los factores de riesgo en sepsis de aparición tardía en prematuros. Se incluyeron nueve unidades de cuidados

intensivos que abarcó un total de 755 lactantes. En el estudio se evidenció que cada día de alimentación parenteral aumentaba el riesgo de LOS (OR ajustado = 1,29; IC del 95%: 1,07-1,55;  $p = 0,006$ ), mientras que el uso de antibióticos reducía el mismo (OR = 0,08; IC del 95% 0,01-0,88;  $p = 0,039$ ).<sup>32</sup>

En los lactantes, los niveles de inmunoglobulinas esta disminuido debido que la transferencia de IgG (Inmunoglobulina G) materna a través de la placenta es baja, aumentando el riesgo de sepsis. En estos bebés también se ve afectada la primera barrera inmune que es la piel y membranas mucosas. El control prenatal tardío e inadecuado, nivel socioeconómico bajo, abuso de sustancias por la madre, el sexo masculino son factores sociodemográficos asociados al desarrollo de sepsis neonatal.<sup>21</sup> En los países en vías de desarrollo los partos insalubres, la alta tasa de partos en el domicilio, cuidados inadecuados del cordón umbilical y reconocimiento tardío de condiciones patológicas en el recién nacido son factores de riesgo para el desarrollo de sepsis neonatal.<sup>10</sup>

## **1.6 Fisiopatología**

En la sepsis de inicio temprano, la enfermedad comienza, principalmente, en el útero. La patogenia es por la colonización ascendente desde la flora vaginal y/o gastrointestinal hacia el útero y membranas ovulares, posterior a esto puede presentarse infección al feto y/o aspiración fetal del líquido amniótico infectado.<sup>24</sup>

Durante los primeros años de vida, el sistema inmunológico se desarrolla a través de una serie de cambios. Los recién nacidos, principalmente los prematuros, presentan una depresión del sistema inmune y una disminución de paso de anticuerpos maternos, los cuales contribuyen al desarrollo de infecciones por microorganismos patógenos.<sup>15</sup>

El sistema inmune es la principal característica que explica la susceptibilidad y frecuencia de la sepsis neonatal, ya que presenta grandes diferencias con relación a la inmunidad del adulto, las cuales determinan las respuestas frente a los microorganismos. Los mecanismos de defensa en el recién nacido se basan en el sistema inmune innato. Sin embargo, en los recién nacidos pretérmino el sistema inmune innato tiende a estar inmaduro, lo que los hace más vulnerables. Debido a esto, se considera que el 25% de los recién nacidos con edad gestacional de 32 semanas tienen la posibilidad de desarrollar una infección sistémica grave durante el periodo neonatal.<sup>33</sup>

A las 32 semanas de edad gestacional los neutrófilos se encuentran defectuosos, lo que dificulta el proceso de reclutamiento, fagocitosis, expresión de moléculas de adhesión y liberación de péptidos antimicrobianos. Adicionalmente, los RN pretérmino no tienen la capacidad de

eliminar microorganismos por medio de las especies reactivas de oxígeno, eso facilita la diseminación de los procesos infecciosos y el agravamiento de este.<sup>33</sup>

El sistema de complemento también se ve afectado, ya que el factor F, factor I y C3a se encuentran disminuidos en el recién nacido pretérmino. Esto afecta la opsonización, el reconocimiento y aclaramiento de los microorganismos. El plasma neonatal también disminuye su actividad opsonizadora, lo que aumenta el riesgo de sepsis. Antes de la semana 29, la expresión de CD14 en los monocitos es baja, lo que dificulta el reconocimiento y la presentación de antígenos en estas células.<sup>33</sup>

Los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) incrementa su actividad hasta la semana 33, alcanzando un nivel similar al de un RN (recién nacido) a término. Las funciones de células dendríticas y Natural Killer se ven disminuidas en los neonatos con relación a los adultos, así como su capacidad para producir citocinas asociadas a receptores tipo Toll.<sup>15. 33</sup>

La producción de interleucinas como IL-1B, IL-6 y la IL-23 es disminuida en la semana 29. Esto dificulta la respuesta inflamatoria de la activación de receptores de reconocimiento y receptores tipo Toll, los cuales se ven involucrados en procesos específicos como el reconocimiento de ciertos microorganismos.<sup>15. 33</sup>

Cerca del nacimiento, el microbioma de la piel, placenta, útero y canal vaginal se modifica para promover la colonización de microorganismos benéficos en los RN a término, lo cual funciona como protección contra infecciones. En los recién nacidos pretérmino, más del 50% nacen por cesárea, lo que altera esta colonización protectora, además de presentar déficit nutricional o uso de antibióticos lo que puede alterar la flora microbiana y aumentar el riesgo de infecciones, como la sepsis neonatal, ya que favorecen el crecimiento de bacterias patógenas.<sup>33</sup>

Los microorganismos que se aíslan en la sepsis neonatal temprana se relacionan con la flora de la madre, los cuales son adquiridos durante el embarazo o en el momento del parto. En cambio, la sepsis tardía se ve relacionada con los microorganismos del ambiente, las cuales pueden ingresar por el uso de catéteres o por traslocación en el intestino inmaduro de los recién nacidos pretérmino.<sup>33</sup>

La patogénesis de la sepsis neonatal se debe a una respuesta inmunitaria excesiva o suprimida por parte del huésped, y en la mayoría de los casos ambas situaciones pueden ocurrir simultáneamente. El primer paso para la respuesta inmunitaria es el reconocimiento de los patógenos por medio de los receptores de reconocimiento de patrones, quienes al ser activados por los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), estimulan la liberación de citocinas

proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , interferón e interleucina  $1\beta$ , 6 y 8, dando lugar a la primera etapa conocida como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).<sup>33</sup>

Simultáneamente, también se activan las plaquetas, neutrófilos, células endoteliales y otras células inmunes que estimulan la liberación de mediadores químicos como la histamina, factor de activación plaquetaria, bradicinina, ácido araquidónico, péptidos vasoactivos y óxido nítrico, quienes potenciarán el SIRS.<sup>33</sup>

Por el otro lado, la IL-10, 11 y 13 son citocinas antiinflamatorias, se encargan de bloquear la activación de fagocitos, alteran la coagulación y disminuyen los mediadores vasoactivos. Estas citocinas pertenecen a la segunda etapa de la sepsis neonatal conocida como síndrome de respuesta antiinflamatoria compensadora (CARS). La activación de las citocinas proinflamatorias y los radicales libres es respuesta a las endotoxinas de las Gram negativas y exotoxinas de las Gram positivas, causando un estado de estrés oxidativo en el huésped.<sup>33</sup>

En los recién nacidos la actividad de enzimas antioxidantes está aumentada si se compara con los adultos. Sin embargo, poseen menos agentes antioxidantes, por lo que, al existir un desbalance inflamatorio y oxidativo, se evidencia un aumento en los niveles de CRP (proteína C reactiva, siglas del nombre en inglés). Cuando existe un proceso infeccioso, la cascada de la coagulación inicia con la expresión elevada del factor tisular por los monocitos, neutrófilos o por el daño endotelial, lo que conlleva al aumento de proteínas como el complejo de trombina-antitrombina, inhibidor del activador del plasminógeno, entre otros.<sup>33</sup>

Durante este proceso, también ocurre inactivación de la proteína S y demás proteínas anticoagulantes como antitrombina III. Los pacientes con sepsis tienen un riesgo alto de padecer alteraciones en la coagulación, los cuales pueden ir desde hipercoagulabilidad localizada, el cual es un mecanismo para limitar la infección, pero que puede tener consecuencias importantes, como tromboembolismo, hasta llegar a coagulación intravascular diseminada (CID). Después de la aparición de CID, pueden presentarse desordenes hemorrágicos por la disminución de plaquetas y factores de la coagulación.<sup>33</sup>

La sepsis es una de las principales causas de trombocitopenia en los recién nacidos, por lo que la disminución en la función plaquetaria potencia el riesgo de sangrado. La médula ósea se deprime durante el proceso infeccioso, disminuyendo la mielopoyesis, la producción de neutrófilos se reduce produciendo neutropenia, lo que afecta a la respuesta inmune. En los neonatos los neutrófilos no poseen la elasticidad adecuada y al tener una disminución en la presión arterial, se produce una agregación en el espacio vascular, aumentando el riesgo de oclusión microvascular, teniendo como resultado una disfunción orgánica.<sup>33</sup>

También se ha documentado que en los mastocitos neonatales la producción de histamina es más alta por lo que se asocia a una mayor vasodilatación que conlleva al desarrollo del estado de choque. La respuesta inflamatoria excesiva provoca vasodilatación y fuga de proteínas y líquido al tercer espacio causado por moléculas proinflamatorias como las citocinas, quimiocinas, péptidos vasoactivos, tromboxanos, leucotrienos, histamina, óxido nítrico que contribuyen al desarrollo de hipovolemia y por último el choque séptico.

Adicional a la respuesta inmune, existen otros factores del neonato que contribuyen al desarrollo del estado de choque, tales como la limitación de la bomba cardiaca para incrementar su contractilidad y el volumen latido, alteraciones metabólicas y nutricionales, regulación vascular anormal, aumento del gasto energético. La reacción sobreañadida de estos factores conlleva a choque séptico que puede avanzar rápidamente a falla multiorgánica, que se relaciona con un mal pronóstico, el gasto cardiaco bajo, la falla en la microcirculación, formación de trombos y la CID compromete todos los órganos y termina cobrando la vida del neonato.<sup>33</sup>

Debido a la elevada prevalencia de muerte neonatal secundaria a sepsis neonatal, es obligatorio realizar una historia clínica detallada en cada uno de los recién nacidos, con la finalidad de identificar signos o síntomas de sepsis. En caso, si se presenta alguna sospecha diagnóstica se deben realizar estudios complementarios para confirmación del diagnóstico.

## CAPÍTULO 2. DIAGNÓSTICO DE SEPSIS NEONATAL

### SUMARIO

- **Diagnóstico clínico**
- **Métodos diagnósticos**
- **Algoritmo diagnóstico**

En este capítulo, se mencionan los métodos utilizados para el diagnóstico de sepsis neonatal. Se enfatiza en la importancia de realizar una adecuada historia clínica en todo paciente recién nacido, ya que por este medio se puede generar una sospecha diagnóstica de manera oportuna. Sin embargo, también se describen los estudios complementarios que pueden ser utilizados para confirmación de diagnóstico, con la finalidad de iniciar tratamiento lo más pronto posible.

### 2.1 Diagnóstico clínico

En sepsis neonatal las manifestaciones clínicas, signos y síntomas usualmente son inespecíficos, por lo cual se deben incluir diversos diagnósticos diferenciales, con la finalidad de abarcar el mayor número de patologías posibles. El diagnóstico precoz de sepsis neonatal permite iniciar una terapia antibiótica de forma precoz y reducir la tasa de mortalidad en recién nacidos.<sup>10. 34–38</sup>

En el caso de sepsis neonatal de inicio temprano se pueden presentar algunas manifestaciones sistémicas o locales, aunque infrecuente, los signos clínicos se agrupan en: disnea, apnea, cianosis; irritabilidad, letargo, hipotonía, convulsiones; ictericia inexplicable; alteración de la temperatura corporal; taquicardia o bradicardia, mala perfusión o shock; y petequias. Identificar tres signos clínicos en tres sistemas diferentes o dos signos clínicos en sistemas diferentes asociados a un factor de riesgo de materno, será sugestivo de sepsis.<sup>10. 39–41</sup>

Otra manera de identificar clínicamente un paciente con riesgo de sepsis neonatal es observar los signos clínicos de manera secuencial en las primeras 48 horas de vida, tanto en pacientes nacidos a término como prematuros. En los recién nacidos con 34 semanas o menos de edad gestacional, es importante detectar factores de riesgo como: corioamnionitis, hipertermia materna de 39°C o superior, en combinación de leucocitosis materna, taquicardia fetal y/o flujo vaginal purulento, ya que aumenta la probabilidad diagnóstica de sepsis neonatal.<sup>39</sup>

Sin embargo, en la sepsis de inicio tardío y muy tardío predominan las afecciones multisistémicas o focales, por ejemplo, neumonía, osteomielitis, meningitis, artritis séptica, entre otros.<sup>10</sup> Pero de igual manera se pueden presentar signos clínicos como disnea, apnea, cianosis, taquicardia, bradicardia, irritabilidad, letargo, convulsiones, distensión abdominal, vómitos, intolerancia alimentaria, residuo gástrico, hepatomegalia, ictericia, alteración de temperatura corporal y/o petequias.<sup>39-42</sup>

Es imprescindible la sospecha diagnóstica de sepsis neonatal de inicio temprano en neonatos con antecedente de sufrimiento y taquicardia fetales en periparto. Así también, pacientes que después del parto estén teñidos de meconio y con puntuación APGAR disminuida, incluso cuando la madre o cuidador refiere alteración en la alimentación, irritabilidad o simplemente cambio general de apariencia.<sup>9</sup>

Los pacientes recién nacidos que se encuentran infectados pueden presentar manifestaciones generales leves, incluso algunos pacientes no presentan fiebre ni síntomas relacionados al sistema afecto. Sin embargo, otro grupo de neonatos puede presentar manifestaciones fulminantes con el desarrollo de *shock* séptico. Los neonatos nacidos a término, tienen mayor probabilidad de presentar cuadros febriles, mientras que los prematuros desarrollar hipotermia, en la mayoría de los casos.<sup>9, 22</sup>

Mhada T. refiere que las manifestaciones clínicas pueden ser variadas, pero la presencia de letargia, convulsiones, ictericia, eritema umbilical, retracciones de la pared torácica y alteración en la capacidad de amamantar, están fuertemente asociados a sepsis neonatal.<sup>43</sup>

De manera específica, las manifestaciones clínicas de sepsis en recién nacidos se pueden dividir con base en el sistema afecto. En el sistema respiratorio se puede evidenciar el uso de músculos accesorios, aleteo nasal, apnea, taquipnea, quejido y/o cianosis. En el cardiovascular es posible encontrar alteración en el tiempo de llenado capilar, taquicardia, bradicardia, hipotensión y signos de mala perfusión como extremidades frías, pálidas y pulso filiforme.<sup>9, 10</sup>

Al evaluar el sistema digestivo, intolerancia nutricional, alteración en la capacidad para succionar, náuseas, vómitos, diarrea, hepatoesplenomegalia, ictericia o distensión abdominal. Así también es posible hallar algunas lesiones dermatológicas como escleroderma, petequias, purpura, pústulas o cutis marmorata.<sup>9, 10</sup>

El paciente neonatal puede presentar cambios neurológicos, somnolencia, hipoactividad, llanto débil, agudo o irregular, letargo, alteración en la regulación de temperatura corporal, dificultar para succionar a nivel central, reflejos primitivos anormales y/o reflejos tendinosos profundos hipoactivos.<sup>9, 10</sup>

El riesgo de sufrir sepsis neonatal de inicio temprano en recién nacidos con 34 semanas de edad gestacional o superior, se puede estimar por medio de factores de riesgo maternos, en donde se debe valorar la incidencia de sepsis de inicio temprano por cada 1000 nacidos vivos, la edad gestacional, temperatura materna máxima antes del parto, horas de ruptura de membranas ovulares, presencia de estreptococo del grupo B en la madre y tipo de antibiótico utilizado intraparto.<sup>9</sup>

Husada D. et al. desarrollaron un sistema de puntuación para detectar sepsis neonatal bacteriana de aparición tardía para disminuir la necesidad obligatoria de estudios microbiológicos para confirmar el diagnóstico. El sistema de puntuación incluye cuatro criterios clínicos y dos de laboratorio. En los clínicos se abarca: mala alimentación (si: 2 puntos y no: 0 puntos), frecuencia cardíaca fuera del rango de 100 a 180 latidos por minuto (si: 3 puntos y no: 0 puntos), temperatura corporal anormal, inferior a 36°C y superior a 37.9°C (si: 4 puntos y no: 0 puntos), saturación de oxígeno menor de 92% (si: 1 punto y no: 0 puntos).

En los resultados de laboratorio valores anormales de leucocitos en relación para la edad, menos de 7 días de vida entre 9000 y 30 000 células por cm<sup>3</sup>, entre 7 y 14 días de vida, 5000 y 21 000 glóbulos blancos por cm<sup>3</sup> y mayor de 14 días de edad valores fuera del rango de 5000 y 20 000 leucocitos por cm<sup>3</sup> (si: 2 puntos y no: 0 puntos) y el pH fuera del rango normal 7.27 y 7.45 (si: 2 puntos y no: 0 puntos).<sup>44</sup>

Con relación al total de puntos obtenidos según los hallazgos clínicos y de laboratorio, un resultado de 0 a 2 puntos es un riesgo bajo de sepsis neonatal, aproximadamente entre 0% y 20%. El riesgo es medio si la suma es de 3 a 4 puntos, con un riesgo de sepsis entre 21% y 75%. El riesgo se considera alto para desarrollar sepsis con una puntuación de 6 a 7, lo cual se asocia a una probabilidad de 76% a 95%. Y, por último, si se alcanza una puntuación de 7 a 14 el riesgo es muy alto y es igual a una probabilidad del 96% al 100% de sepsis neonatal.<sup>44</sup>

Yusef D. et al. reportaron que en la unidad de cuidado intensivos neonatales (UCIN), las manifestaciones clínicas que puede presentar un paciente con sepsis neonatal resistente a múltiples fármacos (MDRO, siglas del nombre en inglés), no presenta diferencia significativa en comparación de pacientes sin resistencia a múltiples fármacos.<sup>45</sup>

## **2.2 Métodos diagnósticos**

Para realizar o confirmar un diagnóstico de sepsis neonatal, se deben realizar estudios complementarios. El resultado más confiable es el crecimiento de cualquier microorganismo patógeno en cultivo de líquidos corporales que deben ser estériles, como: sangre, orina, líquido cefalorraquídeo, peritoneal, articular, pleural, entre otros. Al momento de obtener la muestra se

debe tener en cuenta la cantidad y el método de obtención, para no generar falsos positivos o negativos.<sup>10</sup>

### 2.2.1 Cultivo de líquido corporal

En pacientes con alteración hemodinámica o inestabilidad respiratoria se recomienda la realización de cultivos, para identificar el agente patógeno, confirmar el diagnóstico e iniciar la terapia antibiótica de forma temprana.<sup>46</sup> En caso de ser positivo cualquiera de los cultivos luego de 24 a 36 horas permite detectar el agente microbiológico y realizar estudios para verificar la susceptibilidad antibacteriana.<sup>34. 46</sup>

#### 2.2.1.1 Hemocultivo

Estudio de laboratorio considerado como el estándar de referencia para diagnóstico de sepsis neonatal.<sup>37. 44. 47-51</sup> Aproximadamente un hemocultivo detecta el 25% de los casos.<sup>37. 51. 52</sup> Cultivo de muestra sanguínea fetal, se necesita como mínimo 0.5 a 1 ml, pero Dong Y. et al. mencionan que es necesario de 1 a 2 ml de sangre para optimizar el cultivo.<sup>10. 46</sup> Es aconsejable la obtención de dos muestras en sitios diferentes, aumentando la probabilidad de encontrar algún agente microbiano. Luego de 48 horas de cultivo se lleva a cabo el 90% del crecimiento bacteriano, aproximadamente.<sup>10. 38. 53</sup>

El resultado positivo de un hemocultivo confirma la sospecha diagnóstica, sin embargo, un cultivo negativo, no descarta el proceso infeccioso, falso negativo. Esto puede ser secundario al uso de antibióticos por parte de la madre, muestra insuficiente, terapia antibiótica previa a la toma de muestra, baja concentración de bacteriemia o bacteriemia reciente.<sup>10. 53</sup>

Odabasi I. y Bulbul A. mencionan que, para obtener una muestra sanguínea de catéter intravenoso para cultivo, la esterilización con dos lavados consecutivos o por 30 segundos, permite disminuir la probabilidad de falsos positivos, en comparación de esterilización única o menor de 10 segundos.<sup>10</sup> Así también, en caso de presentar catéter venoso central, se recomienda siempre tomar una muestra extra en la periferia, ya que por esta manera aumenta la probabilidad de identificar algún microorganismo y facilita el diagnóstico etológico en infecciones secundarias a catéter.<sup>9</sup>

En el análisis de hemocultivos realizado de manera manual, se puede reportar hasta un 96% de los cultivos a las 48 horas sin terapia antibiótica y 98% a las 72 horas. Pero el análisis automatizado presenta disminución en el tiempo necesario para identificar algún microorganismo patológico, a las 24 horas es posible detectar el 94% de los cultivos sin antibióticos y 97% a las

36 horas, teniendo en cuenta que no sucede de la misma forma con *Staphylococcus coagulasa* negativo, *Corynebacteria* o levaduras.<sup>9</sup>

#### 2.2.1.2 Cultivo de líquido cefalorraquídeo

Odabasi I. y Bulbul A. refieren que realizar un cultivo de líquido cefalorraquídeo de manera rutinaria es controversial. Esto se debe a la baja tasa de meningitis bacteriana en pacientes, 0.25 por cada 1000 recién nacidos. De todos los pacientes con sepsis, 2 de cada 10 presentará un cuadro de meningitis y 1.3 de cada 10 sepsis neonatal de inicio temprano. La punción lumbar como método de obtención de líquido cefalorraquídeo no está indicado de manera definitiva en pacientes con sepsis neonatal temprana, sin embargo, es imperativo realizarla en pacientes con hemocultivo positivo o con manifestaciones clínicas de meningitis<sup>10</sup>

Dong Y. et al. mencionan que en los pacientes con alta sospecha de sepsis y con signos clínicos de meningitis se debe realizar una punción lumbar. Realizar estudios de imagen previos a la punción lumbar, únicamente retrasa la toma de muestra, el inicio del tratamiento y aumenta la probabilidad de afección neurológicas.<sup>10</sup> Una punción lumbar traumática genera errores diagnósticos, por lo tanto se debe utilizar una fórmula para calcular la profundidad media del canal espinal,  $(0.4 \times \text{peso en kilogramos} + 20)$  o con ayuda de imágenes por ultrasonografía.<sup>46</sup>

Debido al tiempo que se requiere para el resultado de un cultivo, es imperativo que se realice el examen microscópico del líquido cefalorraquídeo, ya que por este medio se puede determinar el número y tipo de bacterias, por la facilidad de diagnóstico y la rapidez con la cual se puede iniciar tratamiento antibiótico empírico. Así también, los niveles de proteínas y leucocitos pueden estar elevados y la glucosa disminuida.<sup>50</sup>

Castaño T.J. et al. documentaron 453 casos de sepsis neonatal, los patógenos más frecuentes para meningitis neonatal fueron: *Klebsiella spp*, *Staphylococcus coagulasa* negativo y *E. coli*. De forma similar, en un estudio multicéntrico desarrollado en el sur de China, donde se incluyeron 838 casos de meningitis neonatal, los agentes más frecuentes fueron estreptococo del grupo B, *E coli* y *Staphylococcus coagulasa* negativo.<sup>46</sup>

Se estima que de 15% a 50% de todos los casos de meningitis en recién nacidos, no se puede identificar el o los microorganismos patógenos etiológicos por medio de hemocultivos, por tanto, realizar dicho estudio en combinación de un cultivo de líquido cefalorraquídeo, aumenta la probabilidad de confirmación diagnóstica.<sup>10</sup>

En pacientes que cuentan con un hemocultivo positivo, se debe realizar una punción lumbar de manera obligatoria, ya que 23% de este grupo poblacional presentará meningitis

concomitante. Pero de igual manera si fuera negativa la bacteriemia, no se descarta la posibilidad de meningitis, ya que el 38% de este grupo presentará tinción de Gram o cultivo de líquido cefalorraquídeo positivo. Los falsos negativos se pueden presentar en pacientes que están siendo tratados con antibióticos.<sup>9</sup>

#### 2.2.1.3 Cultivo de orina

Según Odabasi I. y Bulbul A. en pacientes con sepsis neonatal de inicio temprano, no es perentorio realizar un cultivo de orina, ya que la tasa de positividad es insignificante a las 72 horas y la cantidad de orina producida es mínima. En caso de realizar dicho estudio complementario, se deberá tomar en cuenta la calidad y método de la toma de muestra, idealmente obtenida por catéter vesical o por aspiración supra púlica, con la finalidad de disminuir la probabilidad de contaminación de la muestra.<sup>10. 39. 46. 54</sup> Sin embargo, en pacientes confirmados para sepsis neonatal es imperativo realizar dicho cultivo para descartar cualquier foco infeccioso.<sup>9. 10</sup>

Para confirmar que un cultivo es positivo se requiere una concentración mínima entre  $10^5$  y  $10^6$  de unidades formadoras de colonias por mililitro, el agente más frecuente es *E. coli*.<sup>46</sup>

#### 2.2.1.4 Cultivo de aspirado traqueal

Método diagnóstico que permite identificar agentes patógenos en vías respiratorias, principalmente en pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal con ventilación mecánica, secundaria a insuficiencia respiratoria. El valor diagnóstico de este cultivo es bajo, por el riesgo de contaminación y colonización bacteriana. Por tal motivo, en pacientes con intubación orotraqueal no es recomendable la toma de muestra para cultivo, ya que el riesgo de falso positivo es elevado.<sup>10</sup>

#### 2.2.1.5 Cultivo de secreción superficial

Las muestras de secreción obtenidas en áreas superficiales del cuerpo neonatal, como axila, conducto auditivo externo cordón umbilical o nasofaringe para realizar cultivo, no muestran una alta efectividad diagnóstico, ya que no se ha demostrado un vínculo con patógenos aislados en áreas estériles. Al igual que los cultivos de aspirado traqueal no se recomienda este tipo de muestras para confirmar diagnóstico de sepsis neonatal, por el bajo valor predictivo y puede generar falsos positivos.<sup>10</sup>

Ershad M. et al. mencionan que este tipo de cultivos no permite tomar la decisión de iniciar terapia antibiótica. Específicamente, en el caso de cultivos placentarios, se puede generar falsos positivos, ya que se reportaría el agente infeccioso al que estuvo expuesto un feto, sin embargo

no es indicativo de infección, por tanto no justifica el inicio de terapia antibiótica en caso de ser positivo.<sup>9</sup>

### 2.2.2 Uro análisis

En pacientes que se sospecha sepsis neonatal de aparición tardía se debe realizar un análisis de orina, principalmente en recién nacidos con bajo peso al nacer, edad gestacional menor a las 37 semanas y más de 72 horas de vida ingresado en unidad de cuidado intensivos neonatales, dado que presentan mayor riesgo de cualquier proceso infeccioso.<sup>54</sup> De igual manera, se debe considerar el método para la toma de muestra, con la finalidad de disminuir la probabilidad de falsos positivos.<sup>54</sup>

Aunque no existen normativos que expresen la obligación de realizar análisis de orina en todo recién nacido con sospecha de sepsis, en una encuesta realizada en Países Bajos se demostró que el 50% de los pacientes se realiza dicho estudio de laboratorio como parte del panel microbiológico confirmatorio de sepsis de inicio tardío.<sup>54</sup>

### 2.2.3 Hematología y frote periférico

#### 2.2.3.1 Hematología completa

En pacientes neonatales, el valor predictivo de un hemograma para sepsis es bajo, sin embargo, realizar estudios repetidos de varias muestras obtenidas en diferente momento, cuenta con un valor confiable para descartar sepsis neonatal.<sup>10</sup>

##### 2.2.3.1.1 Glóbulos blancos

En una hematología completa, el recuento de glóbulos blancos puede respaldar un diagnóstico de sepsis neonatal si se encuentra por encima de los valores límites superiores, 30 000 a 40 000 células por milímetro cúbico. Sin embargo, se debe considerar que los valores de leucocitos pueden variar en función del lugar y el momento de obtener la muestra, las semanas de vida del neonato, factores de riesgo para sepsis, como preeclampsia, asfixia perinatal, hemorragia interventricular, llanto prolongado, neumotórax, aspiración de meconio, entre otros. Odabasi I. y Bulbul A. mencionan es posible que únicamente el 66.6% de los casos de sepsis neonatal presenten leucocitosis.<sup>10. 55. 56</sup>

De manera específica, en un hemograma es de mayor utilidad el recuento de neutrófilos que el total de glóbulos blancos. Es mayor la probabilidad de confirmar diagnóstico de sepsis neonatal con neutropenia que con neutrofilia en los primeros 2 días de vida.<sup>9. 10</sup> Los neutrófilos son un tipo de leucocitos y en varios estudios se ha documentado que el recuento se ve afectado

por hipertensión, fiebre materna, hemorragia peri ventricular, enfermedad hemolítica, neumotórax, síndrome de aspiración meconial y el modo de parto.<sup>10</sup>

El recuento de neutrófilos, de linfocitos y la proporción entre ambos (NLR, siglas del nombre en inglés) son predictores de sepsis, siendo valores mucho más estables que el valor total de glóbulos blancos. Un NLR elevado, es decir un mayor recuento de neutrófilos en comparación linfocitos, se asocia con sepsis. Específicamente un estudio retrospectivo de casos y controles, llevado a cabo en 1480 pacientes recién nacidos del hospital Henan Children, evidenciaron que los valores de NLR elevados están relacionados con sepsis neonatal y de manera puntual en la curva característica de funcionamiento del receptor (ROC, siglas del nombre en inglés), reportaron que un valor superior de 1.62 estaba relacionado con presencia de sepsis neonatal, aunque no es confirmatorio dicho valor, ya que el estudio únicamente realizó mediciones en una ocasión y era de tipo transversal y unicéntrico, por lo cual se aconseja complementar con otros marcadores inflamatorios.<sup>50</sup>

#### 2.2.3.1.2. Plaquetas

Durante un proceso infeccioso se produce la activación de las plaquetas que liberan citocinas y mediadores inflamatorios, los cuales sobreestiman el sistema de coagulación, generando complicaciones como coagulación intravascular diseminada, isquemia, hipoxia o síndrome de disfunción multiorgánica.<sup>36</sup>

El recuento de plaquetas también es de utilidad diagnóstica para descartar o confirmar sepsis neonatal, sin embargo, es un hallazgo tardío e inespecífico. Según estudios se documenta que valores inferiores a 100 000 plaquetas por milímetro cúbico en los primeros 10 días postnatales y luego de 10 días del periodo posnatal valores menores de 150 000 plaquetas por milímetro cúbico, están vinculados con el aumento de probabilidad para sepsis neonatal. La trombocitopenia puede estar presente en infecciones bacterianas y virales.<sup>10. 36</sup>

El volumen medio de plaquetas (VMP) es adecuado como marcador de tamaño, función y reactividad plaquetaria. Cuanto más alto es este valor, mayor es la funcionalidad de estas. Con ello, aumenta el riesgo de formación de trombos y complicaciones graves en el neonato. El recuento de plaquetas está inversamente relacionado con en VMP. El tabaquismo, hipertensión arterial, obesidad y diabetes mellitus materna pueden alterar los valores del volumen medio de plaquetas.<sup>36. 56</sup>

### 2.2.3.2 Frote periférico

En pacientes con sepsis neonatal de origen bacteriano es posible identificar cuerpos de Dohle, vacuolización y granulación toxica. Por otra parte, la relación entre los granulocitos inmaduros y totales, disminuye de 0.16 al momento de nacer a 0.12 luego de 60 horas de vida, en pacientes con sospecha de sepsis neonatal, esta relación supera los 0.2.<sup>9. 10. 39</sup> Sin embargo, este índice no es 100% confiable para confirmación diagnóstica, ya que, en casos de hipertensión materna, inducción con oxitócica o asfixia perinatal se pueden presentar falsos positivos. Incluso la interpretación es dependiente de la experiencia del facultativo, por tanto se debe tener en cuenta todos los factores externos al momento del diagnóstico.<sup>10</sup>

### 2.2.4 Reactantes de fase aguda

#### 2.2.4.1 Proteína C reactiva

Proteína de fase aguda, sintetizada en los hepatocitos, es una de las pruebas de laboratorio frecuentemente utilizadas en pacientes con sepsis neonatal. Al momento de desarrollarse un proceso infeccioso o inflamatorio, por medio de las interleucinas 6, 1 (IL-6 e IL-1) y factor de necrosis tumoral alfa (FNT-  $\alpha$ ) es estimulada la síntesis de dicha proteína.<sup>10. 34. 37</sup>

Es necesario por lo menos de 10 a 12 horas de síntesis para que los valores sean cuantificables, por tal motivo la proteína C reactiva tiene baja confiabilidad para diagnóstico temprano de sepsis neonatal. Incluso, en causas no infecciosas como sufrimiento fetal, parto difícil, rotura prematura de membranas y asfixia perinatal, pueden ocasionar falsos positivos de valores elevados de proteína C reactiva en neonatos.<sup>10. 34</sup>

Por el tiempo mínimo necesario para positivar una prueba, es aconsejable realizar mediciones seriadas, en combinación con otros reactantes de fase aguda como IL-6, IL-8 y procalcitonina, para confirmar la sospecha diagnóstica de sepsis neonatal.<sup>9. 34</sup>

Un valor de proteína C reactiva superior a 6 mg/dl mostro una sensibilidad del 79.41%, una especificidad del 93.33%, un valor predictivo positivo del 96.4% y un valor predictivo negativo del 66.7%, según un estudio realizado por Rashwan N. et al. para medir la validez de algunos biomarcadores en la sepsis neonatal.<sup>57</sup>

Yusef D. et al. reportaron en la unidad de cuidado intensivos neonatales, que los valores de la proteína C reactiva no se vinculan directamente proporcional con el riesgo de presentar resistencia a múltiple terapia antibiótica.<sup>45</sup>

#### 2.2.4.2 Proteína C reactiva de alta sensibilidad

Existe un estudio complementario que permite detectar concentraciones inferiores de proteína C reactiva, proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP, siglas del nombre en inglés), la cual detecta una concentración de hasta 1 mg/Litro. En algunos estudios mencionan que valores menores de 0.5 mg/Litro de hs-CRP descarta el riesgo de infección en neonatos, de 0.5 a 1 mg/Litro tiene un riesgo bajo, de 1 a 3 mg/Litro riesgo moderado y mayor de 3 mg/Litro es un riesgo alto de infección neonatal, sin embargo, se debe correlacionar este valor con otros estudios complementarios para confirmar el diagnóstico de sepsis.<sup>10</sup>

Rashwan N. et al. mencionan que, para cuantificar la validez de algunos biomarcadores en la sepsis neonatal, se reportó que un valor de proteína C reactiva ultra sensible superior a 140 ng/dl, mostro una sensibilidad del 97.06%, una especificidad del 100%, un valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 93.7%.<sup>57</sup>

#### 2.2.4.3 Proteína C reactiva salival

Nuevo método diagnóstico utilizado principalmente en población neonatal. En el año 2014 se documentó el primer artículo sobre la cuantificación de este reactante de fase aguda en esta secreción, en el cual se compararon los valores entre casos sépticos y controles sin proceso infeccioso, demostrando diferencias significativas, una sensibilidad del 94% y una especificidad del 80%. Así también la proteína C reactiva presentó un adecuado valor predictivo sobre el valor sérico.<sup>56</sup>

#### 2.2.4.4 Procalcitonina (PCT)

Pro hormona de la calcitonina, sintetizada por macrófagos, hepatocitos y células C de la glándula tiroides.<sup>10. 34. 37. 40. 46</sup> Bioquímicamente, es un péptido compuesto por 116 aminoácidos y una glicoproteína.<sup>40</sup> En cualquier proceso infeccioso la exposición a endotoxinas bacterianas estimula la síntesis de procalcitonina.<sup>10. 34. 40</sup>

Aproximadamente, después de 4 horas de exposición, el nivel de este reactante de fase aguda se eleva de manera rápida, alcanzado un nivel máximo a las 8 horas, logrando mantener dicho valor aproximadamente por 23 horas. Por tanto, concentraciones elevadas son consideradas como un marcador de inicio temprano para sepsis neonatal, con mejor confiabilidad que la proteína C reactiva, pero no es específico para sepsis bacteriana.<sup>10. 34. 46</sup>

Los valores de PCT están relacionados con la gravedad del proceso infeccioso microbiano y disminuyen de manera rápida luego de recibir un tratamiento antibiótico adecuado. En procesos

infecciosos bacterianos locales, infecciones virales graves y reacciones inflamatorias de origen no infeccioso no generan aumento de los niveles de PCT o un aumento leve.<sup>34</sup>

En los recién nacidos, los valores de PCT alcanzan sus valores elevados aproximadamente a las 24 horas de vida, sin embargo, luego de 48 a 72 horas se normaliza la concentración, resultando valores de 0.5 ng/ml. Una PCT por arriba de 2 o 2.5 ng/ml después de 3 días de vida, es sugestivo de algún proceso infeccioso. Sin embargo, al igual que la proteína C reactiva, es imperativo verificar factores de riesgo que puedan generar falsos positivos, como asfixia, hipoxemia neonatal, hemorragia intracraneal, ruptura prolongada de membranas, uso de antibióticos posparto y muy bajo peso al nacer.<sup>10. 34. 46</sup>

No es aconsejable utilizar la PCT como único marcador de sepsis en recién nacidos, sin embargo, brinda soporte en la sospecha diagnóstica del proceso infeccioso.<sup>40</sup> En neonatos con peso adecuado al nacer, los valores de PCT superiores a 0.5 ng/ml se vincula con infección nosocomial y en recién nacidos con muy bajo peso al nacer, los valores superiores a 2.4 ng/ml, sugieren el inicio de terapia antibiotica.<sup>9</sup>

Rashwan N. et al. describen la validez de biomarcadores en la sepsis neonatal, valores de PCT superiores a 389 pg/l presenta una sensibilidad del 97%, una especificidad del 100%, valor predictivo positivo de 100% y un valor predictivo negativo de 93.7%, incluso describió una precisión diagnóstica significativamente superior de la PCT en comparación de la proteína C reactiva e IL-6.<sup>57</sup>

Morad E. et al. mencionan que la PCT tiene mejor efectividad en comparación de proteína C reactiva e IL-6 por separado para confirmación de diagnóstico de sepsis neonatal. De igual manera recomiendan utilizar un panel de reactantes de fase aguda para sustentar de mejor manera el diagnóstico e inicio de terapia antibiotica.<sup>37</sup>

Según Yu R. et al. realizaron una detección de (ácido ribonucleico) ARN ribosómico 16S y de PCT tiene mejor sensibilidad para detectar sepsis neonatal (93.3% y 85%, respectivamente), en comparación de un cultivo bacteriano (51.7%). Y al momento de realizar una detección ARN y PCT de manera combinada, la sensibilidad era del 100% con una especificidad del 74%.<sup>58</sup>

#### 2.2.4.5 Presepsina

Es un subtipo soluble de la glicoproteína CD14, la cual es expresada en la superficie de membrana de los monocitos y macrófagos.<sup>47</sup> Se libera por desprendimiento de la superficie de células inmunitarias después de la estimulación por patógenos.<sup>34</sup> Tiene un alto nivel de precisión diagnóstica, por lo cual se considera un marcador importante para sepsis neonatal.<sup>9</sup> niveles

inferiores a los 200 pg/ml es considerado normal, cifras entre 200 y 300 pg/ml se excluye el diagnóstico de sepsis o choque séptico, de 301 a 1000 pg/ml es posible el diagnóstico de sepsis y superior a 1000 pg/ml existe el riesgo de sepsis severa o choque séptico.<sup>47. 51</sup>

De manera similar Rashwan N. et al. demostraron que un valor de presepsina superior a 200 ng/ml tenía una sensibilidad del 82.35%, una especificidad del 100%, un valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 71.4%.<sup>57</sup>

Castaño T. et al. mencionan que en una cohorte, donde participaron 60 pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal, el 98.3% de los pacientes presentaron valores de presepsina sugestivos de sepsis, por lo cual, se considera esta estudio complementario como adecuado marcador confirmatorio de sepsis neonatal, con buen valor pronostico y mejor especificidad que algunos reactantes de fase aguda.<sup>47</sup>

#### 2.2.4.6 Receptor activador de plasminógeno de tipo uroquinasa soluble (SuPAR, siglas del nombre en inglés)

Es una glicoproteína de membrana. Se libera a la circulación sanguínea después de generarse un estímulo inflamatorio. Dicho marcador es adecuado para detectar procesos infecciosos en general, sin embargo, no es específico para sepsis. Los valores de este marcador están relacionados indirectamente proporcional con el adecuado pronostico del paciente séptico. Tiene adecuada estabilidad bioquímica y concentración, por lo que es más favorable para calificar el pronóstico del paciente, en comparación de la PCT o proteína C reactiva. Pero dicha estabilidad molecular, también es desventajosa para valorar la efectividad inmediata de algún tratamiento directo.<sup>51. 52</sup>

#### 2.2.5 Amiloide A sérico (AAS)

Es una apolipoproteína secretada por algún estímulo lesivo o infeccioso por parte del hígado, mediado por citocinas y quimiocinas (IL-1, IL-2 y FNT- $\alpha$ ). Uno de los efectos resultantes de la síntesis y acción de la AAS es la estimulación de IL-8 de los neutrófilos. En algunos estudios se ha documentado que los niveles de esta apolipoproteína son inversamente proporcionales al riesgo de mortalidad por sepsis neonatal. Al momento que un neonato cursa por un proceso séptico, los valores del amiloide se elevan rápidamente, sin embargo, también alcanzan sus valores normales de manera rápida. Por tanto, este laboratorio permite detectar de manera temprana un proceso séptico en neonatos.<sup>10</sup>

## 2.2.6 Citocinas y quimiocinas

Grupo de proteínas de bajo peso molecular creadas por macrófagos y linfocitos. Elevan su concentración durante procesos infecciosos y la sepsis neonatal no es excepción. Principalmente la IL-6, IL-1b, IL-8, IL-10 y FNT-  $\alpha$  son las que presentan aumento sus niveles en procesos infecciosos de origen bacteriano. Estas proteínas tienen adecuada utilidad en sepsis neonatal de inicio temprano, ya que reaccionan de forma rápida.<sup>10</sup> Estos mensajeros poli péptidos funcionan como un marcador valioso en el diagnóstico precoz y pronóstico por consecuencias de la sepsis.<sup>59</sup>

### 2.2.6.1 Interleucina-6 (IL-6)

Proteína que estimula la secreción de reactantes de fase aguda, al liberar linfocitos T y B, células endoteliales, fibroblastos y monocitos. Este método diagnóstico complementario permite identificar un proceso infeccioso en fase temprana, incluso antes de los reactantes de fase aguda, pero su vida media es corta, luego de 24 horas iniciada la terapia antibiótica los valores de IL-6 se normalizan, por tanto, no es recomendable la medición de dicha proteína en pacientes con sospecha de algún proceso infeccioso con tratamiento antibiótico, ya que puede generar un falso negativo.<sup>10</sup>

Boskabadi H. et al. reportaron valores de IL-6 superiores a 10.85 pg/ml, se vinculaban con un proceso séptico en recién nacidos y que valores superiores a 78.2 pg/ml era factor predictor de mortalidad neonatal por un proceso infeccioso.<sup>59</sup>

Según Qiu X, Zhang L, Tong Y, et al. la IL-6 cuenta con una sensibilidad del 80% aproximadamente para sepsis neonatal. Y Qiu X. et al. mencionan que el combinar los valores de IL-6 con el antecedente de ruptura prematura de membranas ovulares (PROM, siglas del nombre en inglés) la sensibilidad alcanza aproximadamente el 87%. Importante recalcar el sitio de toma de muestra, ya que la sangre periférica neonatal tiene mejor valor predictivo, en comparación de la sangre del cordón umbilical.<sup>48</sup>

### 2.2.6.2 Interleucina-8 (IL-8)

Citocina proinflamatoria sintetizada por células endoteliales, macrófagos, monocitos y fibroblastos, la cual cumple una función de quimiotaxis y activación de neutrófilos. Esta proteína tiene una sensibilidad de hasta 91% y especificidad de hasta el 100% para sepsis neonatal. Por tanto, es recomendable cuantificar IL-8 y CRP para correlacionar el diagnóstico clínico con laboratorio. Específicamente, el valor de esta citocina aumenta de manera rápida durante las primeras 4 horas desde la infección, por ello, funciona como un marcador de fase temprana de la

infección, junto con la IL-6.<sup>10</sup> Boskabadi H. et al mencionan que valores superiores de 60.05 pg/ml se relaciona con algún proceso infeccioso.<sup>59</sup>

#### 2.2.6.3 Interleucina-10 (IL-10)

Citocina antiinflamatoria producida por linfocitos T y B y macrófagos. Esta se encuentra vinculada con el diagnóstico de sepsis neonatal tardía, incluso antes de los resultados de un hemocultivo positivo. De igual manera, se aconseja utilizar dicho marcador en combinación de otros para aumentar la sensibilidad y especificidad diagnóstica. Los valores de IL-10 por arriba de 14 pg/ml tienen una sensibilidad del 77.7%, una especificidad del 78.8%, un valor predictivo positivo de 73.6% y un valor predictivo negativo del 90%, para sepsis neonatal. Utilizar la IL-10 en combinación de proteína C reactiva, tiene mejor efectividad para detectar algún proceso infeccioso.<sup>59</sup>

#### 2.2.6.4 Factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ )

De la misma manera como sucede con la IL-6 e IL-8, esta citocina es proinflamatoria y sintetizada por fagocitos activados. Esta proteína no se encuentra alterada en función de las semanas de gestación. Y aumenta sus concentraciones en pacientes neonatales prematuros. Al obtener resultado de IL-6 y FNT-  $\alpha$ , la sensibilidad para sepsis neonatal alcanza el 60% y una especificidad del 100%. Este estudio de laboratorio tiene la ventaja que funciona para verificar el diagnóstico de sepsis, tanto de inicio temprano como de inicio tardío.<sup>10</sup>

#### 2.2.7 Marcadores de superficie celular

Por medio de citometría de flujo es posible determinar ciertos marcadores de superficie celular, como CD11b, CD64 y sCD163, los cuales son de utilidad para verificar el diagnóstico de sepsis neonatal.<sup>10, 47</sup>

##### 2.2.7.1 CD11b

Después de 5 minutos, aproximadamente, del inicio del proceso infeccioso bacteriano, los niveles de CD11b se elevan. Odabasi I. y Bulbul A. mencionan en un seguimiento de casos y controles se determinó que pacientes con sepsis neonatal presentaban niveles elevados de dicho marcador de superficie celular y niveles normales en pacientes sin el proceso infeccioso. Este estudio complementario tiene adecuada precisión diagnóstica, pero debido al costo elevado y a falta de disponibilidad en la mayoría de los casos no se realiza de manera rutinaria.<sup>10</sup>

### 2.2.7.2 CD64

En neonatos que cursan con un proceso infeccioso, los niveles de este marcador de superficie celular se elevan luego de 4 a 6 horas iniciada la patología. Es un receptor de alta afinidad para inmunoglobulinas G. Su nivel puede aumentar diez veces los valores normales. Sin embargo, se puede normalizar luego de la resolución. Se recomienda correlacionar los valores de CD64 con PCT, proteína C reactiva y recuento de glóbulos blancos, para aumentar la sensibilidad diagnóstica.<sup>10</sup>

### 2.2.7.3 CD163

Marcador de superficie, que permite diferenciar neonatos infectados de no infectados antes de iniciar terapia antibiótica. Cumple función de reducir el daño oxidativo secundario a la hemólisis de hemoglobina libre en conjunto de haptoglobina. Su efecto es en relación con la síntesis de IL-1, 6 y 10 y FNT- $\alpha$ . Este marcador es el que tiene mayor factor predictivo, para diferenciar neonatos con sepsis y no infectados.<sup>10</sup>

### 2.2.8 Reacción en cadena de la polimerasa múltiple (PCR, siglas del nombre en inglés)

Método diagnóstico que permite identificar la presencia de hongos o bacterias y genes de resistencia a antimicrobianos. Esta puede ser realizado con fluidos corporales sin la necesidad de cultivarlos. Esto se logra por la amplificación del ácido desoxirribonucleico (ADN) ribosómico 16S, sin embargo, tiene limitaciones como la incapacidad de identificar susceptibilidad a los antibióticos, la contaminación que genera falsos positivos y el tiempo de infección.<sup>9, 37</sup>

Este método de ayuda diagnóstica cuenta con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 95%, en comparación con el hemocultivo. Entre las ventajas de esta ayuda diagnóstica se incluye la capacidad de detectar pequeña cantidad de ADN bacteriano y de una manera rápida. Pero también cuenta con una desventaja en relación con la toma de muestra, ya que debe ser 100% estéril para no generar falsos positivos.<sup>49</sup>

Según Mohseny AB. et al. la PCR en tiempo real es capaz de identificar patógenos en el 45% de los hemocultivos que fueron negativos y en el 100% de los hemocultivos positivos. La carga bacteriana está relacionada con la cantidad y severidad de manifestaciones clínicas.<sup>53</sup>

Las *Enterobacteriácea* son bacterias comensales y contaminantes de sitios ubicuos de la piel e intestino, es decir, si en el resultado de PCR se reporta alto número de estas bacterias, se tiene una alta sospecha de contaminación. La presencia de *Staphylococcus aureus*, aunque es considerada como infeccioso, no es infrecuente la colonización la piel por este patógeno, por

tanto niveles elevados de este agente microbiológico también puede estar asociado a contaminación de la piel y no a un proceso infeccioso propiamente.<sup>53</sup>

Otro de los patógenos que se pueden aislar es *Streptococcus pneumoniae* o *Streptococcus* del grupo B, aunque son inusuales, cuando están presentes se ha asociado a casos de mayor severidad. El *S. pneumoniae* está vinculado con colonización vaginal materna. Mohseny AB. et al. describen que el *Enterococcus spp.* fue detectado en el 5% de los casos positivos por medio de hemocultivo y 11% por medio de PCR en tiempo real. Pero de igual manera existen procesos infecciosos de origen multibacteriano, por lo cual es importante utilizar métodos diagnósticos de alta efectividad para iniciar el tratamiento antibiótico adecuado y oportunamente.<sup>53</sup>

Pu F. et al. refieren que en la unidad de cuidado intensivos neonatales, en los hospitales universitarios de Qena se comparó la efectividad de la PCR con los resultados de hemocultivo, describen mejor sensibilidad con la primera incluso para detectar causas bacterianas y no bacterianas.<sup>60</sup>

#### 2.2.9 Espectrometría de masa

El mecanismo de espectrometría de masas se encarga de medir estocásticamente la especie más abundante en una muestra, por lo cual las sustancias que se encuentren en alta abundancia competirán con las de baja, con base en su ionización. Esto se conoce como supresión de iones. De manera general, esta ayuda diagnóstica analiza los iones de cada compuesto, en la muestra obtenida, en fase gaseosa. Los métodos para ionización utilizados más frecuentemente son la ionización por electro pulverización (ESI, siglas del nombre en inglés) y la ionización por desorción láser asistida por matriz (MALDI, siglas del nombre en inglés).<sup>52. 61. 62</sup>

La espectrometría de masa moderna utiliza analizadores de masas para identificar analitos. Algunos de estos analizadores incluyen trampas de iones, cuadrupolos, resonancia ciclotrón de iones transformados de Fourier (FT-ICR, siglas del nombre en inglés) y analizadores de masas en tiempo de vuelo (TOF, siglas del nombre en inglés).<sup>52</sup>

##### 2.2.9.1 Desorción/ionización láser asistida por matriz y detección de iones acoplado (MALDI-TOF, siglas del nombre en inglés)

Método de espectrometría de masas más utilizado para identificar microorganismos en muestras clínicas. Es rápido, preciso y rentable, por lo cual puede ser de uso rutinario en algunos centros de atención médica. Esta ayuda diagnóstica funciona por medio de exposición láser a una colonia de bacterias en una placa, luego es procesada por espectrometría de masa.

Posteriormente, se ionizan las proteínas de las bacterias, especialmente las proteínas del ribosoma y el tiempo que inviertan para regresar al detector, determinara la relación masa-carga de cada una de las proteínas y el espectro de masa será la intensidad de la señal. Por último, se verifica el espectro de masa con una base de datos para identificar la bacteria.<sup>62. 63</sup>

Se recomienda utilizar el método de frote celular directo para identificación bacteriana. Por medio de este proceso se selecciona una colonia del medio donde se cultivó para, luego, analizarla con espectrometría de masas y aplicar la matriz, para obtener las mediciones de las proteínas. En caso el resultado sea negativo o insuficiente con el método de frote celular, se puede utilizar la placa completa para su estudio y en caso el resultado fuera nuevamente insuficiente, se puede considerar que la carga bacteriana de la muestra es mínima.<sup>62. 63</sup>

Permite identificar bacterias Gram negativas y Gram positivas, una vez estén presentes en el cultivo, incluso antes que un hemocultivo, gracias a su mecanismo de funcionalidad, espectrometría de masas. Sin embargo, la identificación de bacterias, como estafilococos y enterococos o levaduras es moderadamente complicada. Por este medio se permite generar un diagnóstico precoz e iniciar terapia antibiótica lo más pronto posible.<sup>10</sup> Así también, este método diagnóstico, permite analizar proteínas y metabolitos, es decir la proteómica y metabolómica, las cuales serán abarcados en el siguiente apartado diagnóstico.<sup>51. 52. 62</sup>

## 2.2.10 Métodos diagnósticos basados en ómicas

### 2.2.10.1 Transcriptómica

Con base en la introducción de matrices y tecnologías de secuenciación de nueva generación, principalmente el ARN-secuencia (RNA-seq, siglas del nombre en inglés), es posible monitorear los cambios en la expresión génica al momento de sepsis. De esta forma se amplían las posibilidades en un futuro para detectar los sitios específicos de la expresión de genes asociados a sepsis para diagnóstico temprano.<sup>55</sup>

Omran A. et al. mencionan 52 genes que abarcan algunas de las vías innatas, adaptativas y metabólicas que tienen alta probabilidad de ser características de infecciones bacterianas, con una precisión del 98%. Incluso puede tener la capacidad de distinguir entre recién nacidos de muy bajo peso al nacer con sepsis y controles con adecuado peso sin algún proceso infeccioso, principalmente, se encuentran vinculados con factor de necrosis tumoral y señalización de citocinas.<sup>55</sup>

Recientemente se menciona la participación diagnóstica de ácidos micro ribonucleicos (miARN, siglas del nombre en inglés), en sepsis neonatal. Los miARN que son asociados a

sepsis, están inmersos en el proceso de inflamación, liberación de citocinas, activación de células inmunes, reconocimiento de patógenos y apoptosis. De manera específica, algunos estudios mencionan que únicamente el miARN 15a y 16 se encuentran elevados en sepsis neonatal.<sup>55</sup>

#### 2.2.10.2 Proteómica

Se refiere al campo ómico que estudia la cantidad, modificaciones y cambios en las proteínas en un sistema biológico. Aunque actualmente no existe un biomarcador de proteína lo suficientemente sensible y específico, se aconseja el uso de paneles para aumentar la efectividad diagnóstica en sepsis neonatal. Dado que existen patologías que pueden generar falsos positivos de sepsis, como enterocolitis necrotizantes, en estudios recientes se ha utilizado la relación entre la concentración de metaloproteinasa de matriz 7 (MMP-7) y la molécula de adhesión de células epiteliales (EpCAM, siglas del nombre en inglés).<sup>55</sup>

Así también, se incluye la apolipoproteína (Apo) C2 y el amiloide A sérico, los cuales al vincularse cuentan con un rendimiento adecuado para diferenciar pacientes con sepsis neonatal de recién nacidos sin proceso infeccioso. De manera similar, existen estudios en los que se demostró una asociación entre elevados niveles de haptoglobina (Hp) y proteína asociada a la haptoglobina (HpRP) y recién nacidos con diagnóstico confirmado de sepsis con cultivo y clínica.<sup>55</sup>

Bushimschi CS. et al. mencionan que, tras examinar líquido amniótico y sangre del cordón umbilical para detectar biomarcadores de inflamación, infección y sepsis neonatal, identificaron que los valores elevados de haptoglobina e IL-6 en neonatos con sepsis, presentaron una concordancia del 70% de los casos. Así también, en otro estudio se describió que existen otras proteínas asociadas a sepsis neonatal, como ATPasa 4 transportador de calcio de la membrana plasmática, transtiretina y riboproteína nuclear pequeña U5 helicasa de 200kDa, sin embargo, se necesitan estudios multicéntrico aleatorizados que permitan verificar y validar dichos resultados para ser utilizados de manera rutinaria en la práctica médica.<sup>52</sup>

Actualmente, se menciona que, por medio de dispositivos de micro matrices de proteínas, para cuantificar múltiples proteínas séricas con volúmenes mínimos de muestras en neonatos, lo cual facilita la confirmación diagnóstica, pero de igual forma faltan estudios para verificar su efectividad.<sup>55</sup>

#### 2.2.10.3 Metabolómica

Durante un proceso séptico, existen alteraciones metabólicas, como estrés oxidativo y mayor demanda de energía, lo cual genera cambios en la concentración de glucosa por procesos

oxidativos, así también cambios en los valores de ácidos grasos. Para cuantificar estos cambios es de utilidad la resonancia magnética nuclear (RMN).<sup>55</sup>

Por medio de la RMN, se pueden detectar cambios en varios metabolitos, como lactato, glucosa, adipato, 2 hidroxibutirato y la treonina. En las muestras de orina de pacientes sépticos se pueden detectar niveles elevados de glucosa y lactato, pero disminuida el ribitol, pseudouridina y 2 cetoglucónico.<sup>55</sup>

Sin embargo, actualmente, no se cuenta con reactivos ni con valores estandarizados que orienten la confirmación del diagnóstico de sepsis neonatal. Únicamente se han realizado escasos estudios que respalden el uso de los mismo.<sup>55</sup>

Fanos V. et al describieron que, por medio de resonancia magnética nuclear con hidrogeno (H-NMR, siglas del nombre en inglés) y cromatografía de gases asociada a espectrometría de masas (GC-MS, siglas del nombre en inglés), la existencia de varias diferencias metabólicas entre un grupo séptico y uno control sin sepsis. En el primer grupo evidenciaron niveles elevados de cuerpos cetónicos: acetona, acetoacetato y beta hidroxibutirato, glucosa, acetato, y lactato, lo cual está vinculado con la teoría que durante la sepsis neonatal existen cambios metabólicos en la glucosa y estrés oxidativo.<sup>52</sup>

Oeser C. et al. describen los cambios metabólicos en los que incurre un proceso séptico secundario a microorganismos fúngicos. Por medio de GC-MS, se cuantificaron niveles elevados de N-glicina, D-serina- L-treonina y D-glucosa y niveles disminuidos de ácido cítrico, ácido hexadecanoico y ácido octadecanoico en una muestra de orina séptica. Estos resultados tienen vinculación con el aumento de la demanda en el cuerpo de energía durante la sepsis, lo que genera una proteólisis para generar aminoácidos y ser sustratos de gluconeogénesis principalmente.<sup>52</sup> Sin embargo, aunque estos resultados concuerdan con la teoría de los cambios en la sepsis neonatal, aun se requieren más estudios y validación.<sup>52</sup>

#### 2.2.11 Redes neuronales artificiales (ANN, siglas del nombre en inglés)

Helguera-Repetto AC. et al. mencionan que en pacientes recién nacidos hospitalizados en unidad de cuidados intensivos neonatales del Instituto nacional de perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (INPerIER), se realizó una red neuronal conectada a través de coeficientes, es decir, se registraron características maternas y neonatales (red neuronal) combinado con pesos y rasgos que pudieran generar sesgos (coeficientes), con la finalidad de confirmar diagnóstico entre neonatos con sospecha clínica de sepsis.<sup>64</sup>

Entre las características maternas se registró la edad materna, morbilidades concomitantes, presencia o ausencia de infección del tracto genital inferior, infección del tracto urinario, ruptura prematura de membranas ovulares y corioamnionitis. Y, entre los factores neonatales se abarcó edad gestacional, sexo, peso al nacer, presencia o ausencia de síntomas clínicos asociados a sospecha de sepsis como fiebre, hipotermia, taquicardia, bradicardia, taquipnea, bradipnea, apneas; hallazgos de laboratorio como el recuento de glóbulos blancos, el valor de los diferenciales, es decir neutrófilos, células en banda, relación entre neutrófilos inmaduros y maduros, recuento de plaquetas, presencia o ausencia de catéter, ventilación mecánica.<sup>64</sup>

Luego de realizar estudios de prueba con los pacientes ingresados en UCIN de dicho hospital se estimó que el modelo ANN, tiene una sensibilidad del 93.3% y un área bajo la característica operativa del receptor (AUROC, siglas del nombre en inglés) del 94.4%. Sin embargo, dicho método únicamente ha sido aplicado en pacientes del propio estudio y la muestra fue de 238 recién nacidos, por tanto actualmente no se aconseja de manera rutinaria en pacientes de otros centros como estándar de referencia para confirmar diagnóstico de sepsis neonatal.<sup>64</sup>

### **2.3 Algoritmo diagnóstico**

El diagnóstico de sepsis neonatal se puede realizar con base en criterios clínicos o de estudios complementario. El paciente debe cumplir, al menos, dos de los siguientes criterios clínicos: fiebre superior a los 38.5°C, irregularidades en la temperatura o menor de 36°C, alteración en la frecuencia cardíaca, elevada, disminuida o irregular, excreta urinaria menor a 1cc/kg/hora, hipotensión, alteración en el patrón respiratorio, aumento de la demanda de oxígeno; aumento, disminución o irregularidad respiratoria. Alteraciones gastrointestinales, como distensión abdominal, no tolerancia por vía oral. Incluso pueden estar presentes síntomas generales como irritabilidad, hipotonía o letargia.<sup>10</sup>

También se deben cumplir por lo menos dos criterios complementarios para sustentar la sospecha diagnóstica, como alteración del recuento de células blancas, por debajo de 4000 o por encima de 20 000, el índice de neutrófilos inmaduros y totales es superior a 0.2, el recuento de plaquetas es menor a 100 000 por milímetro cúbico, PCR mayor a 15 mg/L, procalcitonina de 2 ng/ml o superior, por lo menos dos tomas de glicemia superior a 180 mg/dL o inferior a 45 mg/dL y por último alteración del metabolismo con déficit de base en 10 mEq/L o superior y lactato en 2mMol/L.<sup>10</sup>

En todo paciente con sospecha de sepsis neonatal, se deben realizar estudios complementarios, lo cual permite confirmar el diagnóstico. Luego de obtener el diagnóstico del

proceso infeccioso en pacientes neonatales, es imperativo iniciar una terapia antibiótica lo más pronto posible, ya que de esa manera disminuyen complicaciones a corto y largo plazo y mejora el pronóstico del paciente, sin embargo, el esquema terapéutico debe ser seleccionado con base en los factores de riesgo que pudieran tener la madre o el recién nacido y el tipo de bacteria identificada.



# CAPÍTULO 3. TRATAMIENTO

## SUMARIO

- **Terapia antibiótica empírica**
- **Tratamiento específico**
- **Duración del tratamiento**
- **Terapia coadyuvante**

En este capítulo se describen las terapias antibióticas empíricas y específicas que deben ser utilizadas en casos de sepsis neonatal, así también se menciona la duración adecuada de tratamiento que debe recibir un paciente con el proceso infeccioso, por último, se menciona medidas terapéuticas coadyuvantes, que aún necesitan ensayos clínicos para poder validar su efectividad.

La selección del tratamiento antimicrobiano se basará en la edad gestacional y los factores de riesgo asociados, así como la presencia de la fuente de infección específica como meningitis, piel o huesos.<sup>21</sup> La terapia antibiótica utilizada para la sepsis en los recién nacidos suele incluir betalactámicos como ampicilina, cefotaxima, betalactámicos de espectro extendido como piperacilina-tazobactam y carbapenémicos como meropenem. Este tipo de antibióticos se encargan de inhibir la síntesis de la capa de peptidoglicano en la pared celular bacteriana. Adicional a estos, también se suelen utilizar otro tipo de antibióticos como la vancomicina y los aminoglucósidos.<sup>21. 65</sup>

### 3.1 Terapia antibiótica empírica

#### 3.1.1 Sepsis de inicio temprano

La selección de antibióticos empíricos se basa en los patógenos etiológicos más comunes y probables, por lo que las recomendaciones de la terapia antibiótica empírica se basan en ampicilina más gentamicina, ya que sigue siendo la más adecuada para cubrir estreptococo del grupo B, y *E. coli*. Para los recién nacidos a término y prematuros tardíos, la dosis de ampicilina es de 100 mg/kg cada 8 horas por vía intravenosa y la dosis de gentamicina que se administra es de 4mg/kg por vía intravenosa cada 24 horas.<sup>23. 24. 66</sup>

Se deben realizar pruebas de función renal para iniciar el tratamiento con gentamicina por su excreción en el riñón. La combinación de ampicilina más gentamicina es el tratamiento adecuado porque la mayoría de los patógenos causantes de sepsis neonatal son sensibles, como estreptococo del grupo B, *Listeria*, *Enterococcus* y cepas de *E. coli*.<sup>66</sup>

Sin embargo, se debe tener en cuenta la prevalencia de microorganismos comunitarios productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en los cuadros de sepsis neonatal, los más comunes son *E coli* nosocomial y *Klebsiella pneumoniae*. Las BLEE son enzimas de clase funcional que tienen actividad contra ciertos antibióticos y confiere la resistencia a estos, por ejemplo, contra penicilinas y cefalosporinas de espectro extendido.<sup>21. 67</sup>

No se recomienda el uso de ampicilina combinado con cefalosporina porque no se ha demostrado que sea mayor la eficacia que la ampicilina más gentamicina. Se ha demostrado que existe más resistencia hacia las cefalosporinas y este tipo de antibióticos no son componentes activos contra *Listeria*. No se recomienda el uso de ceftriaxona por su alta unión a proteínas, principalmente albumina, que puede alterar el ciclo de las bilirrubinas y causar encefalopatía aguda por bilirrubina.<sup>21</sup>

Sin embargo, si se tiene sospecha de meningitis se recomienda agregar cefotaxima como antibiótico empírico mientras se obtienen los resultados de cultivos y antibiogramas. Si se tiene sospecha que la infección del sistema nervioso central es causada por bacterias Gram negativas resistentes se recomienda en uso de carbapenémicos como terapia empírica.<sup>21. 66</sup>

### 3.1.2 Sepsis de inicio tardío

La elección del tratamiento empírico en estos neonatos dependerá de la historia clínica, si el recién nacido estuvo en la comunidad tendrá menor riesgo de tener una infección por patógenos con resistencia bacteriana, al contrario, si el paciente se encuentra hospitalizado, el riesgo de infección por patógenos MDR es mayor.<sup>22</sup>

En los lactantes admitidos desde la comunidad se utiliza la combinación de ampicilina más gentamicina o ampicilina más cefalosporina de amplio espectro, cuando no se tiene un foco aparente de infección. Para los recién nacidos y prematuros tardíos mayores de 7 días de vida, la dosis de ampicilina es de 75 mg/kg/dosis intravenosa cada seis horas. La gentamicina se administra en una dosis de 5 mg/kg cada 24 horas.<sup>21. 24</sup>

Por otro lado, los recién nacidos que han sido hospitalizados desde el nacimiento y desarrollan sepsis tardía tienen mayor riesgo de infección por patógenos multirresistentes por lo que la terapia antibiótica de elección es la vancomicina, en lugar de la ampicilina. Se inicia con una dosis de 20 mg/kg, se deben realizar pruebas de función renal seriadas y con relación a estas se debe ir modificando la dosis.<sup>9. 66</sup>

### 3.1.3. Casos especiales

#### 3.1.3.1 Sospecha de meningitis

En los neonatos con sepsis tardía en quienes se realiza punción lumbar y la misma sugiere meningitis, presencia de leucocitos en líquido cefalorraquídeo (LCR), se debe incluir una cefalosporina de amplio espectro, como cefepime, cefotaxima o ceftazidima. El propósito de agregar una cefalosporina a la combinación de ampicilina más gentamicina es ampliar la cobertura para bacterias Gram negativas y en especial contra neumococo en el LCR. Si existe la sospecha de infección por un organismo resistente, el fármaco de elección es un carbapenémico como meropenem.<sup>9, 22, 66</sup>

#### 3.1.3.2 Infección de la piel, tejidos blandos y hueso

En los pacientes que se distinga el foco de infección en piel, se debe pensar en *S. aureus* como el patógeno más probable, por lo que el antibiótico de elección la vancomicina debe ser sustituida por ampicilina y en los pacientes con apariencia toxica se debe agregar nafcilina.<sup>66</sup>

#### 3.1.3.3 Infección asociada a catéter

Cuando existe la sospecha de infección intravascular por catéter se debe iniciar tratamiento con vancomicina y gentamicina para cubrir a bacterias Gram negativas, *S. aureus* y estafilococos coagulasa negativos.<sup>66</sup>

#### 3.1.3.4 Infección intestinal

El microbioma intestinal del recién nacido que ha sido hospitalizado se puede alterar por la administración de medicamentos, así como la falta de la alimentación enteral. Los recién nacidos pretérmino tienen un crecimiento excesivo de una sola especie de bacterias anaerobias, disbiosis neonatal, lo cual puede translocarse y provocar sepsis. Si se sospecha que la fuente de infección en el neonato proviene del trato gastrointestinal, se deben agregar clindamicina o metronidazol para proporcionar cobertura para estos patógenos.<sup>66, 68</sup>

## 3.2 Tratamiento específico

Cuando se confirma la sepsis por cultivo, la duración del tratamiento es de 10 días. Sin embargo, esta se puede modificar si se identifica un foco específico como por ejemplo meningitis, artritis séptica, entre otros. Se debe realizar la modificación de la terapia antibiótica con relación a la sensibilidad de los patógenos aislados.<sup>10, 66</sup>

### 3.2.1 Estreptococo del grupo B:

A pesar del uso de antibióticos en UCIN y en la profilaxis durante los partos, el estreptococo del grupo B continúa siendo sensible a la penicilina. El estreptococo del grupo B sigue evidenciando susceptibilidad a la penicilina, ampicilina, penicilinas de amplio espectro, cefalosporinas de primera y segunda generación y en menor parte, a la vancomicina. Se recomienda el uso de penicilina G porque es el agente activo y de menor espectro in vitro.<sup>10. 66</sup>

Al identificar que el estreptococo del grupo B es la causa del cuadro infeccioso, se recomienda utilizar penicilina. Si se inicia el tratamiento empírico con ampicilina más gentamicina, se puede cambiar a monoterapia con ampicilina una vez se tengan los resultados de los cultivos positivos.<sup>66</sup>

La bacteriemia no complicada tiene una duración de 10 días, mientras que la meningitis por este patógeno exige el tratamiento de 14 hasta 21 días dependiendo del cuadro clínico del lactante. Si se confirma el diagnóstico de artritis séptica u osteomielitis el tratamiento puede tener una duración de 3 a 4 semanas y la endocarditis puede requerir de 4 semanas o más. Se debe realizar hemocultivos para documentar la resolución de la bacteriemia.<sup>10. 66</sup>

### 3.2.2 *Escherichia coli*

En los pacientes que estén infectados por *E. coli* sensible a la ampicilina que han presentado mejoría clínica con la terapia empírica y se ha excluido meningitis se recomienda continuar únicamente con ampicilina durante 10 días. Los neonatos diagnosticados con meningitis deberá tratarse por 21 días.<sup>10. 66</sup>

Cuando se presenta una *E. coli* resistente a ampicilina comúnmente se debe a la producción de betalactamasa. Entonces, recomienda utilizar una cefalosporina como cefotaxima. Comúnmente se puede seguir administrando gentamicina mientras se obtengan los resultados de antibiograma; al ser este sensible es adecuado utilizar monoterapia con ampicilina o cefotaxima.<sup>66</sup>

En los casos de meningitis, se puede continuar la gentamicina hasta que el LCR sea estéril o durante los primeros 7 a 14 días. Si surge una complicación de la meningitis como ventriculitis, derrames subdurales o abscesos cerebrales, se deberá continuar la terapia antibiótica por más de 3 semanas.<sup>10. 66</sup>

Caso contrario, si la *E. coli* es resistente a la ampicilina, se debe elegir el antibiótico con relación al antibiograma. Actualmente, se ha documentado el aumento de *E. coli* productoras de BLEE adquiridas en la comunidad, por lo que el uso de betalactámicos, aminoglucósidos,

cefalosporinas serán terapias antibióticas menos eficaces. En este tipo de infecciones el uso de meropenem ha demostrado ser útil en los lactantes.<sup>21</sup>

### 3.2.3 *Listeria Monocytogenes*

Se recomienda el uso de ampicilina y gentamicina, la duración de la terapia suele ser por 10 días. Esta combinación es el tratamiento óptimo para *Listeria*. No se recomienda el uso de cefalosporinas ya que estas son inefectivas. El tratamiento para la bacteriemia no complicada debe durar de 10 a 14 días, mientras que una infección del sistema nervioso central (SNC) como meningitis se recomienda que dure de 14 a 21 días.<sup>21</sup>

### 3.2.4 *Staphylococo aureus* y coagulasa negativos

Dependiendo del patrón clínico de paciente, si se sospecha de infección por Gram positivos distintos al estreptococo del grupo B, se debe iniciar tratamiento empírico con vancomicina hasta tener el antibiograma. Si se identifica *S. aureus* sensible a metilina se debe desescalar el tratamiento a oxacilina o nafcilina por su actividad bactericida. *S. aureus* y el estafilococo coagulasa negativa resistente a metilina requieren el uso de vancomicina. En un recién nacido con aspecto toxico, se recomienda utilizar vancomicina más nafcilina como terapia empírica hasta que esté disponible el antibiograma. Luego se debe ajustar la terapia antibiótica de acuerdo con la susceptibilidad.<sup>66</sup>

### 3.2.5 Otros bacilos Gram negativos

El tratamiento para infecciones causadas por *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Shigella* o *Salmonella* deben elegirse con base en los resultados de susceptibilidad de cada patógeno. En la mayoría de los casos la monoterapia es suficiente. Los bacilos Gram negativos MDR o productores de betalactamasa deben tratarse con carbapenémicos como meropenem.<sup>66</sup>

### 3.2.6 *Cándida spp*

El desoxicolato de anfotericina B es el tratamiento empírico para la infección fúngica en recién nacidos. Se utiliza en dosis de 1 mg/kg cada 24 horas. También se puede utilizar la anfotericina B liposomal a dosis de 5 mg/kg cada 24 horas, idealmente, cuando se ha descartado infección urinaria, ya que esta no es eficaz en este tipo de infecciones.<sup>21</sup>

Si se aísla *Cándida albicans*, se recomienda utilizar fluconazol de 6 a 12 mg/kg cada 24 horas IV o vía oral. Las equinocandinas como la caspofungina se ha utilizado en infecciones en neonatos y han sido eficaces en infecciones óseas y tisulares, sin embargo, para infecciones del SNC se recomienda el uso de fluconazol por su penetración más alta en SNC.<sup>21. 66</sup>

### 3.3 Duración del tratamiento

#### 3.3.1 Cultivos positivos

En la mayoría de los pacientes, se presenta mejoría clínica en las primeras 48 horas de terapia antibiótica. En las 72 horas se puede evidenciar la disminución de glóbulos blandos y la proteína C reactiva. Se recomienda repetir los cultivos a los 3 días de tratamiento efectivo para documentar su negatividad. La duración del tratamiento en sepsis neonatal comprobada es de 10 a 14 días y si se diagnóstica meningitis el tratamiento tendrá una duración de 21 días.<sup>21</sup>

#### 3.3.2 Cultivos negativos

En los pacientes cuyo estado clínico es preocupante, pero que no se logra aislar ningún patógeno se recomienda el uso de antibióticos por 10 días. Después de 36 a 48 horas el régimen empírico se puede modificar si se ha excluido meningitis. La ampicilina se reduce a 100 mg/kg/dosis IV cada 12 horas en menores a 7 días o 50 mg/kg/dosis cada 6 horas en mayores de 7 días de vida.<sup>9, 10, 66</sup>

Se recomienda realizar controles de hematología y proteína C reactiva para evaluar la evolución clínica del paciente, así como la respuesta al tratamiento. La elección de la terapia antibiótica empírica se debe basar en los datos epidemiológicos del lugar y en el estado clínico del paciente. Los cultivos que se realicen antes del inicio del antibiótico continúan negativos y el lactante tiene buen aspecto se recomienda suspender el tratamiento empírico a las 48 horas, ya que una duración prolongada puede tener efectos adversos.<sup>10, 66</sup>

Se debe sospechar de infección vírica, como virus del herpes simple si el paciente continúa con deterioro clínico y cultivos negativos. En los recién nacidos que tengan un hemocultivo negativo, pero continua con un estado clínico que se asocia a infección sistémica, se debe continuar la terapia antibiótica por 5 a 10 días.<sup>10</sup>

#### 3.3.3 Infección poco probable

El uso de terapia antibiótica empírica se aplica en recién nacidos de madres con factores de riesgo, laboratorios anormales con presencia de síntomas leves que resuelven espontáneamente. Si los pacientes tienen hemocultivo negativo y poseen una evolución clínica adecuada la sepsis es poco probable. El uso de antibióticos debe suspenderse las 48 horas, a menos que haya fuente de infección en un sitio específico.<sup>66</sup>

### 3.3.4 Respuesta al tratamiento

Los lactantes sintomáticos con sepsis confirmada tienen una evolución clínica adecuada en 24 a 48 horas de haber iniciado tratamiento antibiótico. Los recién nacidos con bacteriemia se les debe realizar hemocultivo a las 24 a 48 horas para documentar la esterilidad de este. La falta de esterilización en la sangre sugiere que los antibióticos que se utilizaron no son efectivos contra el patógeno infeccioso o que existe un foco de infección que no se ha encontrado.<sup>21</sup>

La persistencia de cultivos positivos indica que la terapia elegida no está siendo eficaz, por lo que se deberá evaluar el ajuste de dosis o cambio de terapia antibiótica. Cuando se documentan cultivos positivos repetidos se deberá buscar otros sitios de infección como osteomielitis o endocarditis, en los cuales la terapia antibiótica tendrá una duración más larga.<sup>21</sup>

66

No se recomienda repetir las punciones lumbares, a menos que se haya encontrado infección por VHS, ya que se debe documentar un LCR estéril para concluir el tratamiento exitosamente. En el seguimiento también se incluyen el recuento de glóbulos blancos y de proteína C reactiva para evaluar la respuesta del lactante al tratamiento, si existe fiebre persistente, elevación de leucocitos y CRP en un lactante con infección del SNC se debe repetir la punción lumbar para realizar cultivo y evaluar si existe pleocitosis, así como realizar estudios de imagen para descartar complicaciones como abscesos.<sup>10, 21</sup>

Stoll, B. et al, realizaron un estudio sobre sepsis neonatal de inicio temprano de 2015 a 2017, en el cual reportaron que todos los estreptococos del grupo B aislados fueron sensibles a la penicilina, ampicilina y vancomicina. Para *E. coli*, se realizó antibiograma en el cual se reportó que el 74% presentó resistencia a la ampicilina. Los pacientes cuya madre recibió antibiótico profiláctico durante el parto con ampicilina tuvieron cepas resistentes.<sup>69</sup>

Se realizaron pruebas de susceptibilidad para gentamicina y el 90% fueron sensibles, sin importar la edad gestacional del recién nacido. También, se realizaron pruebas de susceptibilidad para la combinación de ampicilina más gentamicina, reportando el 7.8% de resistencia para ambos antibióticos. La mayoría de las cepas de *E. coli* aisladas fueron susceptibles a cefalosporinas de tercera generación y cerca del 94% fueron sensibles a la cefepima.<sup>69</sup>

## 3.4 Terapias coadyuvantes

### 3.4.1 Inmunoglobulinas

La terapia con inmunoglobulina se define como el uso de una combinación de anticuerpos obtenidos de donantes humanos sanos para tratar distintas enfermedades. La inmunoglobulina

intravenosa (IGIV) son los anticuerpos IgG, estos corresponden al 95% y el resto incluye dímeros, IgM, IgA y otras proteínas.<sup>70</sup>

Los anticuerpos son glucoproteínas sintetizadas y secretadas por las células plasmáticas para responder a la estimulación antigénica con el objetivo principal de una respuesta inmunitaria específica para dar lugar a procesos fisiológicos y/o patológicos.<sup>70</sup>

Alsalem M. et al utilizaron por primera vez IGIV en recién nacidos, en el año 1987. Aplicaron el tratamiento a un bebé con anemia hemolítica por incompatibilidad Rh. Desde ese momento se ha estudiado el uso de IGIV en recién nacidos, por lo que los investigadores se han centrado en buscar la efectividad, seguridad y efectos secundarios de dicha terapia.<sup>71</sup>

El uso de IGIV ha tenido resultados variables en adultos y en los recién nacidos. Dada la incidencia de sepsis neonatal en pacientes con prematurez o muy bajo peso al nacer se han investigado nuevas terapias para mejorar los resultados en estos pacientes. La terapia con inmunoglobulinas en la sepsis se ha utilizado debido al papel que desempeñan en la opsonización y activación del complemento, así como la citotoxicidad dependiente de anticuerpos y la quimioluminiscencia de los neutrófilos.<sup>71. 72</sup>

En el año 2008 se publicó el estudio Internacional de Inmunoterapia Neonatal (INIS), el cual incluyó 3493 lactantes que tenían tratamiento con antibióticos y se asignaron al azar para recibir IGIV o un placebo. El estudio reportó que no se encontraron diferencias significativas en los dos grupos de estudio, por lo que concluyeron que el uso de IGIV no tiene ningún efecto en la reducción de la morbilidad y mortalidad en los pacientes con sepsis neonatal.<sup>73</sup>

Franco A. et al. realizaron una revisión sistemática sobre el uso de inmunoglobulina en el tratamiento de sepsis. En el estudio se incluyeron siete ensayos clínicos aleatorios, con 3672 pacientes en los cuales únicamente se reportó una reducción de 1 día de estancia hospitalaria, por lo que se consideró irrelevante y en cuanto a la mortalidad no hubo diferencia significativa entre quienes recibieron o no las inmunoglobulinas.<sup>74</sup>

En el 2020, Ohlsson A. et al. publicaron una actualización de la IGIV para la prevención de infecciones en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer, en la cual incluyeron a 5000 recién nacidos los cuales pertenecían a diecinueve estudios. Al combinar los estudios, se encontró una reducción del 3% en la incidencia de sepsis y de 4% en cualquier infección grave. Además, concluyeron que el uso de esta terapia no se asoció a efectos secundarios graves.<sup>75</sup>

### 3.4.2 Pentoxifilina

Es un inhibidor de la fosfodiesterasa y puede inhibir la producción de factor de necrosis tumoral alfa, preservar el flujo sanguíneo microvascular, prevenir la insuficiencia circulatoria y vasoconstricción intestinal. Además de estos efectos. También se ha informado que tiene efectos sobre las células endoteliales y en el proceso de la coagulación, así como reducción en la mortalidad por sepsis.<sup>76</sup>

Peng y Xia describieron la influencia del tratamiento con pentoxifilina en sepsis neonatal. En el estudio se incluyeron 439 pacientes pertenecientes a siete ensayos controlados. Reportaron que el uso de pentoxifilina se relacionó con una estancia hospitalaria y de la acidosis metabólica, pero no se ha visto que tenga impacto en la disminución de mortalidad, ni en la reducción de marcadores infecciosos como el factor de necrosis tumoral, proteína C reactiva e interleucina 6.<sup>77</sup>

En Turquía, Hamilcikan S. et al. realizaron un ensayo clínico en el que comparaban el uso de pentoxifilina e inmunoglobulina G en lactantes prematuros de muy bajo peso al nacer en el Hospital de Investigación y Capacitación Bagcilar, Estambul del 2015 a 2016. Se incluyó a 41 recién nacidos, con edad gestacional menor a 32 semanas y peso menor a 1500 gramos. La pentoxifilina se administró a 5 ml/kg/día por tres días y la IGIV se infundió a dosis de 5 ml/kg/día durante 3 días. Se reportó que el tratamiento con pentoxifilina disminuyó los niveles de proteína C reactiva y la frecuencia cardíaca en comparación con la IGIV.<sup>78</sup>

Entre los estudios que se han realizado se ha visto el contraste en los resultados, sin embargo, esta terapia continúa estudiándose ya que en modelos murinos se ha reportado que promueve un medio antiinflamatorio, aumentando la producción de IL-10 y disminuyen el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  sin aumentar el crecimiento de bacterias, debido a su seguridad se recomienda esperar los resultados para que represente un tratamiento complementario en la sepsis neonatal.<sup>79</sup>

### 3.4.3 Antioxidantes

Además de la inflamación, el estrés oxidativo también se encuentra presente en la sepsis neonatal, lo que conduce a disfunción orgánica y a muerte. La cascada inicia por la estimulación de la IL6 e IL 8, lo que incluye múltiples procesos como daño celular por especies reactivas de oxígeno, amplificación de la inflamación y el estrés oxidativo hasta llegar al daño mitocondrial.<sup>80</sup>

En los recién nacidos con sepsis neonatal existen vías que inducen la liberación de antioxidantes como respuesta adaptativa a la carga oxidativa, sin embargo, los niveles no son suficientes ya que este desequilibrio favorece las vías oxidativas, aumentando los marcadores de

daño por estrés oxidativo. Por ello, se ha propuesto que el tratamiento con antioxidantes puede interrumpir las vías que promueven la oxidación y como prevención para mejorar los ciclos redox perjudiciales.<sup>80</sup>

Los lactantes tienen mayor riesgo de estrés oxidativo por los niveles disminuidos de antioxidantes, reducción de las enzimas antioxidantes y mayor exposición a especies reactivas de oxígeno. La melatonina tiene propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y evitan la apoptosis, en especial la lesión mitocondrial. Existen estudios que han utilizado esta hormona como terapia adyuvante en el manejo de sepsis neonatal y han indicado efecto beneficioso, mejorando el estado clínico y resultados de laboratorio. Sin embargo, no se han tenido ensayos clínicos de seguimiento por lo que aún no se tienen conclusiones confiables sobre esta terapia.<sup>76</sup>

#### 3.4.4 Factor estimulante de colonias de granulocitos y granulocitos-macrófagos

Los neonatos pueden presentar un recuento de neutrófilos disminuidos cuando tienen algún factor de riesgo como prematuridad, hipertensión gestacional materna, restricción del crecimiento intrauterino, anemia hemolítica, entre otros. Se cree que esto se debe a la presencia de un inhibidor a nivel placentario, que reduce la producción del factor estimulante de colonias de granulocitos en el bebé.<sup>81</sup>

Los factores estimulantes de colonias mieloides, incluidos el de granulocitos y macrófagos, estimulan la función inmunitaria innata, limitan la apoptosis y mejoran la mielopoyesis. Cuando existe un cuadro de sepsis, los lactantes tienden a terminar la reserva de neutrófilos, lo que resulta en neutropenia. Se ha observado que este efecto se puede disminuir al administrar factor estimulante de colonias en recién nacidos prematuros. Por esta razón se ha sugerido el uso de un factor estimulante de colonias como tratamiento adyuvante en sepsis neonatal.<sup>76, 81</sup>

En el año 2003, se realizó una revisión Cochrane para determinar la eficacia y seguridad de los factores estimulantes de colonias hematopoyéticas en recién nacidos, dicho estudio incluyó siete ensayos con 257 pacientes con sospecha de infección y tres estudios profilácticos con 359 lactantes. Al final de la revisión concluyeron que las pruebas no eran suficientes para recomendar el uso de la terapia en infecciones neonatales para reducir la mortalidad o como profilaxis.<sup>82</sup>

Silvinato A. et al. describieron el uso de factor estimulante de colonias en recién nacidos con sepsis y neutropenia, en el cual reportaron que en seis estudios se encontró disminución de la mortalidad al utilizar esta terapia. Sin embargo, una de las limitaciones del estudio fue que los ensayos utilizados fueron pequeños y el más grande comprendía 78 pacientes.<sup>81</sup>

Se han realizado múltiples investigaciones sobre el beneficio del factor estimulante de colonias, sin embargo, los resultados obtenidos no son suficientes para respaldar el uso de esta terapia como tratamiento para sepsis neonatal u otras infecciones en lactantes.<sup>76</sup>

#### 3.4.5 Proteína C activada recombinante humana

La proteína C activada (PCA) es una proteína producida por el cuerpo humano para prevenir la formación de coágulos sanguíneos y para la ruptura de estos. La proteína C activada recombinante humana (PCArh), es una versión sintetizada mediante el uso de tecnología recombinante.<sup>83</sup>

Durante la respuesta inflamatoria en la sepsis neonatal, existe la formación de trombos y micro trombos que promueven la disfunción orgánica y la coagulación intravascular diseminada. Cuando la trombina se une a trombomodulina, convierte la proteína C en su forma activada. La proteína C activada, promueve la fibrinólisis al bloquear al inhibidor de plasminógeno-1. Así también inhibe la trombosis inhibiendo a los factores de la coagulación Va y VIIIa. Sus funciones antiinflamatorias se deben a que bloquea la función del factor de necrosis tumoral y adhesión de selectinas.<sup>83</sup>

Esta proteína posee un amplio espectro de actividades que incluye la modulación en procesos inflamatorios, de coagulación e incluso la apoptosis. En el año 2011 se realizó una revisión Cochrane, para determinar si el tratamiento con PCArh ayuda a reducir la mortalidad o morbilidad en pacientes con sepsis neonatal. En esta revisión se concluyó que, aunque existe justificación científica para el uso, no existen datos suficientes para utilizarse en el tratamiento de sepsis neonatal.<sup>76. 83</sup>

#### 3.4.6 Exanguinotransfusión

La exanguinotransfusión es un procedimiento eficaz para eliminar componentes sanguíneos anormales y/o toxinas circulantes. La técnica consiste en sustituir la sangre del paciente con sangre fresca o reconstituida, o concentrado de hematíes, suero salino o plasma.<sup>84</sup>

Durante las décadas de 1980 y 1990, algunos autores informaron que el uso de exanguinotransfusión era eficaz en el tratamiento de pacientes con sepsis neonatal. Esta terapia se utilizó, principalmente, para eliminar bacterias, toxinas bacterianas y citocinas proinflamatorias circulantes para mejorar la perfusión y oxigenación tisular, mejorar la cascada de la coagulación por medio de remplazo de los factores y mejorar los procesos inflamatorios por medio de respuestas inmunes humorales.<sup>76. 85</sup>

Por eso, Pagni L. et al. decidieron estudiar la exanguinotransfusión en el tratamiento de *shock* séptico neonatal en la unidad de cuidados intensivos neonatales durante 2005 -2015. El objetivo del estudio era comparar la tasa de mortalidad entre pacientes con terapias estándar versus la agregación de la exanguinotransfusión. El estudio incluyó 101 pacientes con diagnóstico de *shock* séptico, la tasa de mortalidad en los pacientes con terapia convencional fue de 51% mientras que los que recibieron terapia convencional más exanguinotransfusión fue de 36%.<sup>85</sup>

Aunque se ha informado que el uso de este tratamiento no ha tenido efectos secundarios en los pacientes con sepsis, aún no hay datos suficientes para recomendar firmemente el uso de exanguinotransfusión en el tratamiento de sepsis en lactantes.<sup>76</sup>

Es imperativo conocer las diversas terapias antimicrobianas que pueden ser utilizadas en pacientes recién nacidos con sepsis, de tal manera disminuir las complicaciones de este proceso infeccioso, sin embargo, también se deben conocer las medidas farmacológicas y no farmacológicas que pueden prevenir dicho proceso patológico, brindando un mejor desarrollo físico y mental del paciente.

## CAPÍTULO 4. PREVENCIÓN

### SUMARIO

- **Profilaxis antibiótica intraparto**
- **Prueba de detección para el estreptococo del grupo B**
- **Otras terapias**

En el ámbito mundial, la mayoría de las muertes ocasionadas durante el periodo neonatal, se relacionan con países de ingresos bajos y medianos, casi la totalidad de estas muertes es secundaria a causas prevenibles. Los procesos infecciosos forman parte de las tres primeras etiologías de mortalidad neonatal, junto con prematuridad y asfixia.<sup>86-88</sup> La reducción en la incidencia de sepsis neonatal está orientado a estrategias de lavado de manos, prácticas de control de infecciones y tratamiento de vía central intravenosa.<sup>88</sup>

Con base en lo anterior, este capítulo detalla varios métodos para prevención del proceso infeccioso, sepsis neonatal, aspectos microbiológicos en la madre, técnicas de higiene en el recién nacido y terapias antibacterianas, sin embargo, aún se necesitan varios estudios para validar algunos métodos y ser utilizados de manera rutinaria.

### 4.1 Profilaxis antibiótica intraparto

El estreptococo del grupo B es el principal organismo causante de sepsis neonatal. Esta bacteria coloniza el tracto gastrointestinal y genitourinario en mujeres embarazadas infectadas. El Centro para Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, siglas del nombre en inglés) recomienda el cribado a todas las mujeres embarazadas.<sup>10, 89</sup>

Las pacientes que estén colonizada o tengan crecimiento de estreptococo en cultivo de orina se recomienda el uso de tratamiento intraparto con penicilina, fármaco de primera línea, por lo menos por 4 horas. Si la paciente tiene alguna contraindicación para el uso de penicilina, se puede utilizar cefazolina, eritromicina o clindamicina.<sup>89</sup>

Kristeva M. et al. realizaron un estudio prospectivo, con el fin de evaluar la efectividad de profilaxis antibiótica intraparto con penicilina. Se incluyó a 60 pacientes entre la semana 35 y 37 de embarazo, dando como resultado que, a las dos horas de tratamiento, el 53% de las pacientes eran negativas y después de las 4 horas el riesgo de infección por estreptococo del grupo B se redujo en un 75%.<sup>89</sup>

Se ha demostrado que las pautas actuales son efectivas para identificar y tratar la infección en mujeres embarazadas con estreptococo del grupo B. Sin embargo, la preocupación está en los partos pretérmino o alergias a la penicilina, pues se ha demostrado que existe cierta resistencia a eritromicina y clindamicina como terapia de segunda línea.<sup>89</sup>

#### **4.2 Prueba de detección para el estreptococo del grupo B**

La tasa de mortalidad en los recién nacidos por infección invasiva por estreptococo del grupo B es de 1 a 3% aproximadamente, en los neonatos pretérmino la mortalidad alcanza hasta el 30% en sepsis de inicio temprano y 8% en sepsis de inicio tardío.<sup>90</sup>

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) recomienda la realización de prueba de detección de la bacteria estreptococo del grupo B, entre la semana 35 y 37 de embarazo, independientemente de su riesgo obstétrico y entre las semanas 33 y 35 en embarazos múltiples.<sup>90</sup>

#### **4.3 Otras terapias**

##### **4.3.1 Clorhexidina**

El cordón umbilical es la principal vía de entrada para microorganismos patógenos, con alto potencial de producir sepsis en el recién nacido. Por lo tanto, medidas óptimas de higiene y cuidado del cordón umbilical durante los primeros 7 días de vida disminuye la probabilidad de muerte neonatal por algún proceso infeccioso, sepsis.<sup>86</sup>

El aplicar clorhexidina para la limpieza del cordón umbilical reduce la probabilidad de sepsis en recién nacidos. En un meta análisis, donde fueron involucrados 129 293 participantes por 5 estudios de países en desarrollo, se demostró una reducción del 32% de riesgo para sepsis, en comparación de pacientes que no utilizaron este compuesto para higiene, un 77% de sepsis grave y 13% de mortalidad.<sup>86</sup>

##### **4.3.2 Lactoferrina**

La lactoferrina, glicoproteína globular que pertenece a la familia de las transferrinas, está presente en la leche materna, corresponde al 15% del total del contenido proteínico, especialmente en el calostro. Puede alcanzar una concentración aproximada de 1 gramo por litro a 7 gramos por litro de calostro y en otros fluidos corporales como secreción pancreática, bronquiales, salivales y biliares. Tiene varias propiedades fisiológicas, una de ellas es su capacidad antimicrobiana, la cual se lleva a cabo por medio de la estimulación del sistema inmunológico y actuando a nivel de la respuesta inmune innata. La regulación de la flora intestinal,

actividad antioxidante y facilitar la absorción intestinal del hierro, son otras de sus actividades biológicas.<sup>76. 91-93</sup>

Su función antimicrobiana tiene efecto contra bacterias, virus, protozoos y hongos, la cual se puede vincular con su capacidad lítica directa sobre la membrana microbiana o por su efecto de secuestrar hierro. Incluso la proteólisis de esta glicoproteína, en ambientes ácidos como los fagolisosomas, genera péptidos llamados lactoferrinas, que tiene mejor capacidad antimicrobiana.<sup>91</sup>

Su capacidad bactericida es, principalmente, mediada por su interacción con el ácido lipoteicoico en bacterias Gram positiva y con los lipopolisacáridos de las bacterias Gram negativas. En el caso de la E.coli, inhibe la adherencia y formación de la biopelícula bacteriana, ya que se une a la capa de lipopolisacáridos (LPS), lo que genera un aumento de la permeabilidad de la membrana externa bacteriana.<sup>92. 93</sup>

La lactoferrina, también presenta efectos inhibidores sobre los virus, al unirse a los proteoglicanos de superficie, el heparán sulfato es un ejemplo, donde tiene una alta afinidad al extremo N terminal, de tal manera que se bloquea la entrada de ciertos virus. Otro medio por el cual la lactoferrina tiene actividad antiviral es por medio de la interacción directa con las proteínas de envoltura.<sup>92</sup>

Pammi M. et al. compararon el uso de lactoferrina en la alimentación enteral con placebo, reportando una disminución de sepsis de aparición tardía pero no disminuyó su mortalidad. De manera detallada, el uso de lactoferrina disminuyó la sepsis bacteriana, fúngica, retinopatías de prematuridad e infecciones del tracto urinario.<sup>91</sup>

#### 4.3.2.1. Sistema inmune innato

Por otra parte, desde el punto de vista inmunomodulador, esta glicoproteína tiene la capacidad de unirse a los glucosaminoglicanos en los péptidos de la membrana, lo que facilita la unión de citocinas.<sup>92</sup> En la respuesta inmune innata la lactoferrina, tiene la capacidad de unirse a los patrones moleculares asociados a patógenos, los cuales son reconocidos por los receptores de reconocimiento de patrones, como los tipo Toll (TLR, siglas del nombre en inglés), fundamentales en la inmunidad innata. Los TLR, se unen y transfieren LPS al CD14, por medio de LBP, los cuales presentes es células mieloides con capacidad de liberación de citocinas proinflamatorias, como IL-6, IL1B y FNT-  $\alpha$ . De manera general la lactoferrina se une a PAMPs y compete con LBP, con la finalidad de inhibir la liberación de citocinas.<sup>92. 93</sup>

#### 4.3.2.2. Sistema inmune adaptativo

La lactoferrina se relaciona con la capacidad de modificar el reclutamiento de células inmunes, ya que interfiere con la síntesis de moléculas de adhesión de células endoteliales, las cuales son imprescindibles para reclutar células en las ubicaciones de inflamación.<sup>92</sup>

Incluso, la funcionalidad de esta glicoproteína recae sobre la capacidad en activar y presentar antígenos por parte de las células presentadoras de antígeno (CPA) y afecta el desarrollo de las células T. La lactoferrina, aumenta la capacidad de presentación por las CPA, al aumentar la síntesis de IL-2.<sup>92. 93</sup>

#### 4.3.3. Inmunoglobulina intravenosa

Terapia que involucra el uso de una combinación de inmunoglobulinas de varios donantes humanos sin enfermedad, el 90% está compuesto por IgG.<sup>15. 71. 75. 76</sup> Tiene varias indicaciones clínicas, como enfermedad aloinmune del recién nacido, trombocitopenia inmunomediada fetal y neonatal, enfermedad neonatal asociada con COVID-19, inmunodeficiencia primaria, enfermedad de Kawasaki neonatal, Lupus neonatal y tratamiento y prevención de sepsis neonatal. De manera especial en la prevención de sepsis, se busca favorecer la opsonización y activación del complemento.<sup>71</sup>

La síntesis endógena de inmunoglobulinas inicia después de las 24 semanas de edad gestacional y el transporte materno hasta las 32 semanas. Por tanto, un neonato prematuro tiene mayor probabilidad de iniciar algún proceso infeccioso en la unidad de cuidados intensivos neonatales. Los niveles de inmunoglobulina G, en lactantes menores de 32 semanas es de aproximadamente 400 mg/dl, mientras que 1000 mg/dl en recién nacidos a término.<sup>75</sup>

Ohlsson A. y Lacy JB. compararon el uso de inmunoglobulina intravenosa y placebo, reportando una reducción del 3% en sepsis neonatal y del 4% en uno o más episodios de cualquier proceso infeccioso grave. No se asoció una reducción en la mortalidad. Y no se presentaron efectos secundarios. Por tanto, el uso de esta terapia, dependerá de los costos y la valoración de resultados clínicos.<sup>75</sup>

#### 4.3.4. Anticuerpos monoclonales anti estafilocócicos

Debido a la elevada frecuencia de sepsis neonatal secundaria a infecciones estafilocócicas, se han desarrollado diferentes anticuerpos monoclonales, en los cuales se incluye anticuerpos contra antígeno de polisacárido capsular, anticuerpo contra los componentes microbianos de la superficie, anticuerpos contra el factor de aglutinación A y anticuerpo contra el ácido lipoteicoico (LTA, siglas del nombre en inglés).<sup>15. 76. 94. 95</sup>

En estudios con animales y en fase I y II con humanos, se observó una adecuada tolerancia y con potencial para reducir la sepsis estafilocócica. Sin embargo, se demostró que la eficacia es disminuida para infecciones. Recientemente, solo un anticuerpo monoclonal LTA, pagibaximab a dosis de 90 mg/kg en lactantes con muy bajo peso al nacer, tiene cierto potencial preventivo. Ershad M. et al. demostraron que este grupo poblacional, tras recibir este fármaco no evidencio sepsis estafilocócica, pero aún faltan estudios controlado aleatorios que puedan verificar la utilidad de estos anticuerpos.<sup>15</sup>

#### 4.3.5. Factores estimulantes de colonias de granulocitos / granulocitos-macrófagos

El factor estimulante de granulocitos y macrófagos (GM-CSF, siglas del nombre en inglés) tiene la capacidad de aumentar la respuesta inmunitaria de linfocitos Th1 y de esta manera mejora la capacidad bactericida por la estimulación de neutrófilos y monocitos. En estudios con animales se ha demostrado que la administración del factor estimulante de colonias de granulocitos antes de la inoculación bacteriana reduce la mortalidad. Sin embargo, Schüller SS. et al. verificaron el uso de GM-CSF y el aumento del total de neutrófilos de manera más rápido, pero no se identificó alguna diferencia estadísticamente significativa en disminuir la mortalidad. Por tanto, aun se necesitan más estudios para verificar el potencial que pueda generar estos factores para prevención de sepsis y sus complicaciones.<sup>15. 76</sup>

#### 4.3.6. Glutamina

La glutamina es un L-alfa-aminoácido, el cual está formado por 5 carbonos, hidrogeno, oxígeno y nitrógeno. Esta proporciona la capacidad a las células de dividirse con rapidez, especialmente linfocitos y enterocitos. Por lo cual su función es importante en la inmunidad mediada por células y la integridad de la mucosa intestinal. Durante un episodio de estrés metabólico las reservas se agotan, por ejemplo, en el caso de sepsis, cirugía mayor, trasplante de medula ósea, quimioterapia y/o radioterapia.<sup>76. 96. 97</sup>

La disminución de la biodisponibilidad de glutamina en plasma se relaciona con la capacidad inmunológica deteriorada. Específicamente la proliferación de linfocitos se ve alterada junto con la expresión de proteínas activadoras y citocinas.<sup>97</sup>

La dosis de 0.3 g por kilogramo de peso al día muestra efectos beneficiosos en la septicemia en recién nacidos prematuros, sobre la integridad intestinal y la incidencia de enterocolitis necrotizante (NEC, siglas del nombre en inglés). El aporte nutricional por vía enteral de una formula complementada con glutamina a 30.5 gramos por cada 100 g de proteína en la alimentación presentaron disminución en la presencia de casos de neumonía, bacteriemia y sepsis, en comparación de únicamente 3.5 gramos por 100 mg de proteína.<sup>96. 97</sup>

Por otra parte, la administración de dipéptido de glutamina a dosis de 0.285 g por kilogramo de peso corporal al día tiene la capacidad de reducir la tasa de mortalidad en pacientes críticamente enfermos. Y por último la nutrición parenteral de glutamina a 0.4 gramos por kilogramo de peso cada 24 horas, disminuye los valores de leucocitos y células asesinas naturales (NK, siglas del nombre en inglés), suprimiendo el proceso inflamatorio en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.<sup>96</sup>

Cruzat V. et al. mencionan que recién nacidos prematuros con peso menor de 800 gramos, que fueron suplementados con glutamina, tuvieron menos días de nutrición parenteral, menor tiempo con uso de ventilador mecánico, mejora en la tolerancia hepática y previno sepsis. Sin embargo, se necesitan más estudios a mayor escala, con la finalidad de determinar la eficacia de la glutamina en recién nacidos.<sup>96</sup>

#### 4.3.7. Probióticos

Los probióticos son microorganismos vivos que tienen la capacidad de interactuar con la microbiota intestinal, generando beneficio en salud del huésped y mejorado la función inmunológica cuando es administrado a dosis adecuadas.<sup>76. 98</sup>

De manera específica, la administración de probióticos disminuye el riesgo de enterocolitis necrotizante, tiempo necesario para iniciar alimentación enteral y el riesgo de sepsis de aparición tardía. Aceti A. et al en un metaanálisis donde se incluyeron 5868 lactantes, de los cuales 2934 recibieron probióticos y el resto fue el grupo control. Se demostraron que un menor número de recién nacidos con probióticos presentó sepsis de inicio tardío en comparación del grupo control, específicamente describieron que por cada 28 pacientes involucrados en el estudio con uso de probióticos, se prevendrá 1 caso de sepsis.<sup>76. 98</sup>

Así también en el mismo estudio, se compararon los resultados entre lactantes que eran alimentados únicamente con lactancia materna y los que no tenían lactancia materna exclusiva, a ambos grupos se les brindó probióticos. Se evidenció que los pacientes con lactancia materna exclusiva que recibieron estos microorganismos presentaron menos casos de sepsis neonatal tardía.<sup>98</sup>

Sin embargo, aunque en varios estudios se han documentado los posibles beneficios de los probióticos, Sun J. et al. en un meta análisis reciente y una revisión sistemática, no se demostró que los probióticos disminuyeran la sepsis en recién nacidos, de manera per se, por lo cual es necesario más estudios para verificar su funcionalidad preventiva.<sup>15. 76. 99</sup>

#### 4.3.8. Profilaxis con fluconazol

En neonatos con muy bajo peso al nacer y con alto riesgo de iniciar un proceso infeccioso, se observa un efecto reductor de dicho riesgo al momento de recibir profilaxis con fluconazol. Se ha documentado, específicamente, que utilizar este antimicótico de manera preventiva, puede reducir en un 25% de riesgo de colonización por hongos, en recién nacidos menores de 1 kilogramo de peso.<sup>15</sup>

Sin embargo, aunque el uso profiláctico de fluconazol en neonatos disminuye el riesgo de colonización, no se ha reflejado de manera drástica en la disminución de la tasa de mortalidad, pero se ha logrado mantener una tendencia decreciente de mortalidad. Específicamente Ershad M. et al. evidencian la ausencia de muertes en pacientes que recibieron el tratamiento preventivo, en comparación del 21% de fallecidos, de neonatos que no fueron tratados profilácticamente con fluconazol.<sup>15</sup>

Actualmente, se recomienda el uso de este antimicótico, únicamente, en pacientes menores de 1000 gramos con alta tasa de candidiasis invasiva. Y, por último, se evaluó la existencia de algún deterioro secundario al tratamiento. Sin embargo, no se evidenció ninguna alteración neurológica ni diferencia en el crecimiento de la circunferencia cefálica. Pero de igual manera se requieren mayor número de estudios para verificar estos hallazgos.<sup>15</sup>



## CAPÍTULO 5. ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

La sepsis neonatal es un síndrome clínico que se deriva de la infección en los recién nacidos menores de 28 días de vida. Esta puede clasificarse de acuerdo con momento del inicio de los síntomas, como temprana o tardía. La sepsis de inicio temprano es la presentación dentro de las primeras 72 horas de vida del recién nacido y comúnmente se asocia a transmisión vertical e la madre durante el embarazo o parto. <sup>1. 5</sup>

La sepsis de inicio tardío es aquella que se presenta después de las 72 horas de vida hasta el día 28. Este tipo de sepsis se asocia a infecciones intrahospitalarias y está más relacionado con recién nacidos de bajo peso al nacer y prematuros. <sup>1. 8</sup>

Alrededor del mundo esta patología sigue siendo una de las más frecuentes en los recién nacidos. Se ha asociado a un alto porcentaje de complicaciones y mortalidad, principalmente en los países en desarrollo. Durante los últimos 30 años se ha visto una disminución en la incidencia de sepsis de inicio temprano. Probablemente se deba al tamizaje de estreptococo del grupo B en mujeres embarazadas, así como el uso de antibióticos profilácticos en el parto. Mientras que la sepsis de inicio tardío ha mantenido el mismo comportamiento durante los años. <sup>2. 4</sup>

Los factores de riesgo para sepsis de inicio temprano se pueden clasificar como propios del neonato y factores maternos. Entre los factores asociados al recién nacido son el bajo peso al nacer y la prematuridad. Los factores maternos que condicionan esta patología son el parto pretérmino, la ruptura prematura de membranas prolongada, así como un bajo nivel socioeconómico. En la sepsis de inicio tardío los factores de riesgo que se han visto relacionado son la prematurez, el uso de ventilación mecánica, colocación de catéteres, procedimientos quirúrgicos y el uso prolongado de alimentación parenteral. <sup>9-11. 31. 32</sup>

La etiología de la sepsis neonatal es variable en relación con la ubicación geográfica, los microorganismos patógenos van desde bacterias Gram positivas y Gram negativas hasta virus y hongos. En la sepsis neonatal los microorganismos más comunes son el estreptococo del grupo B y *Escherichia coli*, también se han aislado *Listeria monocytogenes*, estreptococos de grupo A, C y G, *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella*, aunque son menos comunes. <sup>9. 10. 12</sup>

En las infecciones asociadas a servicios de salud, como la sepsis de inicio tardío, se ha documentado que los patógenos comúnmente aislados son *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, estafilococos coagulasa negativo y *Cándida*. <sup>9-12</sup>

El sistema inmune se desarrolla en los primeros años de vida y necesita cambios para llegar a un funcionamiento óptimo. Por ello, en los recién nacidos y más aún, los prematuros, se encuentran en un estado inmunodeprimido. El sistema inmune innato tiene una capacidad disminuida en comparación con el adulto. La producción de células proinflamatorias se ve disminuida, reducen la función de neutrófilos con una expresión disminuida de moléculas de adhesión e interleucinas. Este deterioro conduce a mayor susceptibilidad a infecciones. <sup>10. 15. 33</sup>

En la sepsis de inicio temprano, los microorganismos, generalmente, suelen transmitirse verticalmente durante el trabajo de parto. Sin embargo, esto también puede ocurrir por invasión de patógenos por vía ascendente hacia el líquido amniótico. La sepsis de inicio tardío se asocia a transmisión horizontal, que se atribuye a las personas que cuidan al recién nacido, el medio ambiente o intrahospitalario. La transmisión vertical también puede ser posible, pero se presenta como infección tardía en el recién nacido. <sup>15. 27</sup>

El sistema inmune adaptativo está encargado de la eliminación específica de los microorganismos patógeno. Este aumenta su función en los recién nacidos, minimiza la respuesta inflamatoria que se genera normalmente al pasar del ambiente estéril del líquido amniótico a uno colonizado, reduciendo la función citotóxica, disminución de la memoria e inmadurez. Por ello, se reduce la capacidad del lactante para responder de manera eficaz a las infecciones. <sup>15. 33</sup>

El diagnóstico de sepsis neonatal se basa en la clínica del paciente, pruebas de laboratorio y pruebas microbiológicas. En relación con el diagnóstico clínico este tiende a ser inespecífico, por la edad del paciente, por lo que es importante tener la sepsis como diagnóstico diferencial para iniciar una terapia antibiótica precoz y reducir las complicaciones. <sup>9. 10. 34</sup>

Los pacientes con sepsis de inicio precoz pueden presentar signos como dificultad respiratoria, letargo, taquicardia o bradicardia, ictericia, elevación de temperatura, petequias e incluso *shock*. En la sepsis de inicio tardío, además de los signos y síntomas que se presentan en la de inicio temprano, se ha reportado que las manifestaciones clínicas tienden a ser focales o multisistémicas, como neumonía, osteomielitis, artritis séptica entre otros. <sup>9. 10. 15</sup>

Si se identifican tres signos clínicos en tres sistemas distintos o dos signos clínicos en recién nacidos con factores de riesgo será sugestivo de sepsis. En el sistema respiratorio se puede presentar el uso de músculos accesorios, disnea, taquipnea, quejido y/o cianosis. En el cardiovascular los signos son alteración del llenado capilar, taquicardia o bradicardia, hipotensión o signos de mala perfusión. Los signos que se presentan en el sistema digestivo de los recién nacidos son vómitos, intolerancia nutricional, distensión abdominal, hepatoesplenomegalia.

También las lesiones dermatológicas son comunes en esa patología como la ictericia, el escleroderma, petequias o piel marmórea.<sup>9. 10. 15</sup>

Los métodos diagnósticos que se utilizan para la confirmación de la sepsis neonatal incluyen análisis y cultivo de líquidos corporales, como sangre, orina, líquido cefalorraquídeo, entre otros. El hemocultivo es el estudio microbiológico que se considera el método estándar para diagnóstico de sepsis neonatal. Las guías no recomiendan la punción lumbar como método diagnóstico de rutina, a menos que el paciente presente signos clínicos compatibles con infección del sistema nervioso central.<sup>10. 35. 38</sup>

Se recomienda realizar el cultivo de orina después de las 72 horas de vida, debido a la producción de orina. Idealmente, debe ser obtenida por catéter vesical o aspiración suprapúbica, es necesario realizar este estudio para descartar cualquier foco infeccioso. En pacientes bajo ventilación mecánica se puede realizar cultivo de aspirado traqueal para identificar patógenos en vías respiratorias, sin embargo, no se recomienda debido a la contaminación y colonización bacteriana.<sup>9. 10. 15. 35</sup>

En la hematología completa, el aumento de recuento de glóbulos blancos puede respaldar el diagnóstico. Sin embargo, se debe tener en cuenta que, en los recién nacidos, estos pueden variar dependiendo de los factores de riesgo y edad gestacional. Se considera de mayor utilidad el recuento de neutrófilos, ya que la neutropenia se asocia a cuadros de sepsis neonatal en los primeros días de vida. Las plaquetas también tienen utilidad para confirmar sepsis, sin embargo, es un hallazgo tardío, ya que se ha reportado que la disminución debajo de 100 000 plaquetas se ha documentado después del décimo día de vida.<sup>10. 35. 36</sup>

Los reactantes de fase aguda son de ayuda diagnóstica en la sepsis neonatal. La proteína C se eleva aproximadamente a las 12 horas de la exposición al patógeno, mientras que la procalcitonina se eleva a las 4 horas siendo su máximo nivel a las 8 horas. Se considera que la procalcitonina tiene mejor efectividad para el diagnóstico de sepsis, y al realizarlo junto con detección de ARN la sensibilidad aumenta a 100%.<sup>34. 35. 40</sup>

La presepsina es un marcador expresado por los monocitos y macrófagos al ser estimulados por patógenos. Se considera un marcador importante para la sepsis neonatal y adecuado estudio complementario para confirmar el diagnóstico. El amiloide A sérico también se utiliza, principalmente para sepsis de inicio temprano, por la rapidez en la que este se eleva al tener estímulo infeccioso.<sup>35. 55. 57</sup>

La medición de citocinas y quimiocinas son útiles en la sepsis neonatal por la reacción de forma rápida que estas poseen. Las interleucinas permiten identificar un proceso infeccioso de

forma temprana, ya que se elevan rápidamente tras el estímulo del patógeno. Se ha reportado que los valores de IL-6 mayores a 10.85 pg/ml se asocian a infección en el recién nacido y los valores superiores a 78.2 pg/ml es factor predictor de mortalidad.<sup>48. 49. 53. 59</sup>

La interleucina-8 funciona como marcador de fase temprana de la infección, pues presenta elevación a las 4 horas. La interleucina-10 se vincula con el diagnóstico de la sepsis tardía, se recomienda el uso junto con la proteína C reactiva para una mejor efectividad. El factor de necrosis tumoral  $\alpha$  posee una especificidad del 100% y sirve de ayuda diagnóstica tanto en sepsis de inicio temprano como de inicio tardío.<sup>50. 51. 53. 59</sup>

Los marcadores de superficie celular como CS11b, CD64 y sCD163 se identifica por medio de citometría de flujo y se ha comprobado que son adecuados para el diagnóstico de sepsis neonatal, sin embargo, no se recomienda el uso rutinario debido a su alto costo y disponibilidad.  
58-60

El uso de la reacción de cadena polimerasa también se ha indicado en cuadros de sepsis neonatal para identificar la presencia del patógeno debido a su rapidez y exactitud. Esta ayuda diagnóstica presenta ciertas limitaciones como la incapacidad de identificar la susceptibilidad a antibióticos y la contaminación de la muestra, la cual puede indicar falsos positivos.<sup>57. 60</sup>

Las nuevas técnicas diagnósticas como la espectrometría de masa se encargan de medir la especie más abundante, por su ionización, en una muestra y los métodos diagnósticos basados en ómicas, como transcriptómica, proteómica y metabolómica son nuevas pruebas diagnósticas que se permite ampliar la detección de cambios en genes, proteínas y metabolismo. Estas pruebas han tenido resultados favorables en distintos estudios, sin embargo, se necesitan más datos para su validación.<sup>61-64</sup>

El tratamiento en la sepsis neonatal se basará en los factores de riesgo asociados, suele iniciarse terapia antibiótica empírica en los casos que no se tenga fuente de infección específica. La terapia empírica suele incluir betalactámicos y aminoglucósidos.<sup>65. 66</sup>

En la sepsis de inicio temprano la terapia empírica se basa en los patógenos más comunes, como el estreptococo del grupo B y *E. coli*, se inicia con terapia combinada, ampicilina más gentamicina, las dosis recomendadas son de 100 mg/kg/dosis cada 8 horas para ampicilina y 4 mg/kg/dosis cada 24 horas para gentamicina. No se recomienda el uso de ceftriaxona en los lactantes debido a la potente unión con la albumina, alterando el ciclo de las bilirrubinas y causando encefalopatía aguda por bilirrubina.<sup>23. 24. 66</sup>

Para la sepsis de inicio tardío se basa en la historia del paciente y si este ha sido contagiado en la comunidad o intrahospitalario, ya que los organismos con resistencia bacteriana son comunes en este último. Para los pacientes ingresados desde la comunidad se recomienda el uso de ampicilina más gentamicina, a dosis de 75 mg/kg/dosis cada 6 horas y 5 mg/kg dosis cada 24 horas respectivamente.

Los pacientes que han sido hospitalizados desde el nacimiento y desarrollan sepsis de inicio tardío tienen mayor riesgo de ser infectados por bacterias multirresistentes por lo que la terapia empírica es vancomicina a 20 mg/kg dosis. Se recomienda realizar pruebas de función renal seriadas y con relación a estas ir adecuando la dosis del antibiótico.

Cuando existe sospecha de meningitis, se debe iniciar terapia antibiótica con una cefalosporina de espectro extendido como cefepima, cefotaxima o ceftazidima, combinado con ampicilina para ampliar la cobertura a bacterias Gram negativas. En casos de infección de tejidos blandos y piel se recomienda iniciar la terapia con ampicilina por el *S. aureus*.<sup>23. 24. 66</sup>

Cuando se obtenga el resultado del hemocultivo se debe realizar el cambio de la terapia en relación con la sensibilidad del patógeno aislado. En el caso del estreptococo del grupo B, continúa siendo sensible a la penicilina, las guías recomiendan utilizar penicilina G porque es efectivo y tiene menor espectro. Si el tratamiento empírico fue ampicilina más gentamicina, lo ideal será omitir el uso de gentamicina y continuar con ampicilina como monoterapia por 10 días.<sup>16. 66</sup>

Si el patógeno aislado es *E. coli* y el paciente ha presentado mejoría clínica con la terapia empírica, se recomienda continuar con ampicilina por 10 días, si se diagnóstica meningitis el tratamiento debe durar 21 días. En caso de que la *E. coli* sea resistente, se recomienda el cambio a una cefalosporina, idealmente cefotaxima.

El tratamiento óptimo para *Listeria monocytogenes* es la combinación de ampicilina más gentamicina, se recomienda el uso por 10 días. No está indicado el uso de cefalosporinas ya que se ha documentado que no son efectivas contra esta bacteria. Si la bacteria aislada es *Staphylococo aureus* o estafilococos coagulasa negativo el tratamiento se debe basar en la sensibilidad a la meticilina, si es así se debe des escalonar la vancomicina a oxacilina. En caso de resistencia se debe continuar con vancomicina.<sup>17. 66</sup>

Cuando se aísla algún bacilo gramnegativo, se debe tener en cuenta que estos tienden a ser multirresistentes o ser productores de BLEE, por lo que al tener el antibiograma deben tratarse con carbapenémicos como meropenem. Si el paciente está infectado por un hongo, comúnmente *Cándida spp.*, se recomienda el uso de fluconazol de 6 a 12 mg/kg cada 24 horas. Cuando se

sospecha de infección del sistema nervioso central, se deberá utilizar anfotericina por la penetración del medicamento en el sistema nervioso central.<sup>19, 66</sup>

La duración de la terapia dependerá de la evolución clínica del paciente y del foco de infección, si se ha encontrado. En los cultivos positivos, se recomienda una duración de 10 días y en casos de meningitis se prolongará hasta cumplir los 21 días. En los pacientes que tengan signos clínicos de sepsis pero que tengan cultivo negativo, se recomienda continuar la terapia empírica por 10 días, cambiando la frecuencia de ampicilina a cada 12 horas.<sup>9, 10, 66</sup>

En los pacientes que presenten mejoría clínica con la terapia empírica y posean cultivos negativos, se recomienda omitir el antibiótico a las 48 horas para evitar efectos adversos. Al contrario, si el paciente presenta deterioro clínico, se debe continuar la terapia de 5 a 10 días, también se recomienda realizar pruebas para detección de virus para descartar VHS.<sup>20, 66</sup>

Los recién nacidos con sepsis confirmada suelen tener una evolución clínica adecuada a las 48 horas de tratamiento, se recomienda realizar hemocultivo control en este momento para documentar la negatividad de este. Si el hemocultivo continúa positivo, se considera que los antibióticos utilizados no son efectivos contra el microorganismo o que existe otro foco de infección. Se deberá realizar cambios en la dosis o en el antibiótico elegido.<sup>10, 66</sup>

Existen terapias adyuvantes que han sido estudiadas para su uso en sepsis neonatal. El uso de inmunoglobulinas se estudió por el papel que desempeñan en la opsonización y activación del complemento, sin embargo, en los estudios realizados no se ha visto disminución de la mortalidad por lo que no se recomienda su uso rutinario.<sup>70-73</sup>

La pentoxifilina es un inhibidor de la fosfodiesterasa, que preserva el flujo sanguíneo y previene la insuficiencia circulatoria. Como también se ha informado acerca de efectos en el proceso de coagulación y células endoteliales se han realizado estudios para determinar si existe reducción de la mortalidad al utilizar esta terapia, sin embargo, no hay suficientes pruebas para recomendarlo.<sup>77, 79</sup>

El uso de antioxidantes en el tratamiento de sepsis se ha vuelto campo de investigación debido al estrés oxidativo que presentan los recién nacidos en esta patología. Se han realizado estudios con melatonina para el manejo de la sepsis con resultados favorables, sin embargo, se necesitan ensayos de seguimiento para tener resultados confiables sobre esta terapia.<sup>10, 80</sup>

El uso de factor estimulante de colonias de granulocitos estimula la función inmunitaria innata y mejoran la mielopoyesis, se han realizado múltiples metaanálisis en los cuales los resultados son han sido suficientes para apoyar esta terapia en infecciones del recién nacido. La

proteína C activada se ve implicada en múltiples procesos inflamatorios y de coagulación por lo que la justificación científica influyo apara realizar ensayos clínicos, pero no reportaron datos suficientes para recomendar su uso en recién nacidos. <sup>81-83</sup>

La mayor parte de muertes neonatales ocurren en los países en desarrollo y la mayoría de estas muertes son precedidas de causas que se pueden prevenir. Por lo que la incidencia de sepsis neonatal a nivel mundial podría disminuir implementando técnicas de tamizaje de embarazadas, medidas de higiene y cuidados del recién nacido. <sup>88. 89</sup>

El acompañamiento del embarazo con un control adecuado es un paso clave para disminuir los factores de riesgo asociados a sepsis neonatal, como las infecciones y colonización por estreptococo del grupo B, por lo que la CDC recomienda realizar tamizaje para estreptococo del grupo B en las semanas 35 a la 37, si el resultado es positivo, se deberá usar profilaxis antibiótica intraparto con penicilina por 4 horas, para disminuir el riesgo de infección invasiva por este patógeno. <sup>89. 90</sup>

Se han estudiado otras prácticas preventivas como el uso de clorhexidina para limpieza del cordón umbilical, ya que esta representa una de las vías de entrada para los patógenos y se ha reportado que presenta una disminución de 32% del riesgo para sepsis neonatal. La lactoferrina, debido a su función antimicrobiana se ha estudiado para la prevención de sepsis, Pammi M. reportó que disminuye el riesgo de sepsis de inicio tardío, así como infecciones fúngicas, urinarias y retinopatías. <sup>86. 91</sup>

El uso de IGIV se ha recomendado para la prevención. Se ha reportado que sí presenta reducción de presentar sepsis neonatal, sin embargo, no se utiliza rutinariamente por su costo elevado. La profilaxis con fluconazol sí se recomienda en recién nacidos con peso menor a 1000 gramos, para evitar la colonización por hongos. <sup>10. 88</sup>

Existen terapias que han demostrado ser beneficiosas para la prevención de sepsis, sin embargo, aún se necesitan más estudios para poder respaldar su uso en los pacientes como el uso de anticuerpos monoclonales anti estafilocócicos, factor estimulantes colonias y los probióticos. <sup>9. 10</sup>



## CONCLUSIONES

La sepsis neonatal es un síndrome clínico que ocurre en los recién nacidos hasta el día 28 de vida. Se caracteriza por signos clínicos de infección y el aislamiento de algún patógeno en el torrente sanguíneo o en líquidos corporales del paciente, se clasifica según el momento del inicio de los síntomas, de inicio temprano cuando aparece en las primeras 72 horas y de inicio tardío cuando se desarrolla después de las 72 horas de vida.

La incidencia de sepsis neonatal a nivel mundial es de 1 a 5 casos por cada 1000 nacidos vivos y representa el 15% de las muertes neonatales. Los agentes causales más frecuentes son los estreptococos del grupo B y *Escherichia coli*. Sin embargo, también se asocian *Listeria*, *Staphylococcus aureus* y Gram negativos como *Klebsiella* y *Enterobacter*.

El diagnóstico de la sepsis neonatal se realiza por la presencia de signos de infección que incluyen fiebre, irritabilidad, letargo, taquipnea, taquicardia e hipotensión más la presencia de dos o más criterios de laboratorio complementarios, como elevación de leucocitos, neutropenia, trombocitopenia, elevación de reactantes de fase aguda o bien la presencia de microorganismos patógenos en hemocultivos.

El tratamiento de la sepsis neonatal se debe iniciar de manera empírica con agentes activos contra estreptococo del grupo B y *E. coli*. Se utiliza combinación de ampicilina más gentamicina por la cobertura empírica para estos microorganismos hasta disponer de los resultados del cultivo y antibiograma para modificar la terapia antibiótica de acuerdo con el patógeno identificado.

La prevención de la sepsis neonatal requiere de una atención integral en el embarazo, desde la vacunación materna, reducción de factores de riesgo como infecciones urinarias y/o vaginales, así como los trabajos de parto pretérmino. En madres con factores de riesgo el uso profiláctico de antibióticos intraparto es la intervención para la reducción de sepsis de inicio temprano.



## RECOMENDACIONES

El Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) debe establecer programas integrales para el control de embarazo, que incluyan el cribado universal en las semanas 35 a 37 de gestación con la finalidad de disminuir la presencia de factores de riesgo que puedan desencadenar complicaciones como sepsis neonatal.

El Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) debe garantizar el control de infecciones en los servicios de salud, especialmente el personal de atención médica que tenga contacto con los recién nacidos y unidades de cuidado intensivo neonatal para disminuir la incidencia de transmisión horizontal y evitar sepsis neonatal de inicio tardío.

Los profesionales de la salud deben recordar la importancia de la toma de decisiones en esta enfermedad, ya que el uso de terapia profiláctica o tratamiento empírico oportuno puede mejorar el curso de la enfermedad, evitando complicaciones e incluso la muerte neonatal.

Para investigadores futuros, se recomienda realizar trabajos de campo a nivel nacional para conocer la incidencia y factores de riesgo asociados al desarrollo de sepsis neonatal en Guatemala, para poder brindar una atención adecuada y tratar de disminuir la morbilidad asociada a este síndrome neonatal.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Edwards MS, Kaplan SL, Garcia-Prats JA, Armsby C. Clinical features, evaluation, and diagnosis of sepsis in term and late preterm infants [en línea]. Waltham, MA: UptoDateInc; 2021 [citado 4 Mar 2021]. Disponible en: [t.ly/3jy4](https://t.ly/3jy4)
2. 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. Arch Dis Child [en línea]. 2020 Ene [citado 4 Mar 2021]; 0: 1-8. Disponible en: <https://adc.bmj.com/content/archdischild/early/2021/01/22/archdischild-2020-320217.full.pdf?with-ds=yes>
3. Barreto OJ, Baloa DC, García MM. Sepsis neonatal: epidemiología. Rev Digit Postg [en línea]. 2020 Ene [citado 27 Jun 2021]; 9 (1): 1-12. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/04/1053027/17888-144814488107-1-pb.pdf>
4. Castro Reyes VC. Diagnóstico etiológico de sepsis neonatal en la unidad de cuidados intensivos. [tesis Medico en línea]. Ecuador: Universidad de Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas; 2019 Mayo. [citado 27 Jun 2021]. Disponible en: [t.ly/LGqQ](https://t.ly/LGqQ)
5. Zea-Vera A, Ochoa TJ. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. J Trop Pediatr [en línea]. 2015 Feb [citado 27 Jun 2021]; 61 (1): 1-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4375388/>
6. Reinhart K, Daniels R, Kisson N, Machado FR, Schachter R, Finfer S. Recognizing sepsis as a global health priority — a WHO resolution. N Engl J Med [en línea]. 2017 Ago [citado 5 Mar 2021]; 377 (5): 414-417. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMp1707170?articleTools=true>
7. Bueno AC, Anchieta LM, Lopes MF, Romanelli RM. Inadequate use of antibiotics and increase in neonatal sepsis caused by resistant bacteria related to health care assistance: a systematic review. Braz J Infect Dis [en línea]. 2018 Jul [citado 11 Mayo 2021]; 22 (4): 328-337. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/bjid/a/XGzpHNhGBVHzTRgttCy4yPd/?lang=en>
8. Marín-Romero M, Iglesias-Leboreiro J, Bernárdez-Zapata I, Rendón-Macías ME. Características de la sepsis neonatal en una unidad de cuidados intensivos neonatales de atención privada. Rev Mex de Pediatría [en línea]. 2015 Mayo [citado 27 Jun 2021]; 82 (3): 93-97. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2015/sp153c.pdf>

9. Ershad M, Mostafa A, Dela Cruz M, Vearrier D. Neonatal sepsis. *Curr Emerg Hosp Med Rep* [en línea]. 2019 Jun [citado 27 Jun 2021]; 7 (3): 83-90. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7100521/>
10. Odabasi IO, Bulbul A. Neonatal sepsis. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul* [en línea]. 2020 Jun [citado 27 Jun 2021]; 54 (2): 142-158. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7326682/>
11. Zelellw DA, Dessie G, Worku Mengesha E, Balew Shiferaw M, Mela Merhaba M, Emishaw S. A systemic review and meta-analysis of the leading pathogens causing neonatal sepsis in developing countries. *Biomed Res Int* [en línea]. 2021 Jun [citado 27 Jun 2021]; 2021: 1-20. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2021/6626983/>
12. Schrag SJ, Farley MM, Petit S, Reingold A, Weston EJ, Pondo T, et al. Epidemiology of invasive early-onset neonatal sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics* [en línea]. 2016 Dic [citado 18 Jul 2021]; 138 (6): 1-11. Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/138/6/e20162013>
13. Fan S-R, Tasneem U, Liu X-P, Yan S-M. Prevention of perinatal group B streptococcus infections. *Maternal-Fetal Medicine* [en línea]. 2020 Abr [citado 18 Jul 2021]; 2 (2): 100-109. Disponible en: [t.ly/qwGf](https://t.ly/qwGf)
14. Shin Y-J, Ki M, Foxman B. Epidemiology of neonatal sepsis in South Korea. *Pediatr Int* [en línea]. 2009 Abr [citado 27 Jun 2021]; 51 (2): 225-232. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3684947/>
15. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin North Am* [en línea]. 2015 Abr [citado 18 Jul 2021]; 60 (2): 367-389. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4405627/>
16. Puopolo KM, Baker CJ, Edwards MS, Armsby C. Group B streptococcal infection in neonates and young infants [en línea]. Waltham, MA: UptoDateInc; 2021 [citado 19 Jul 2021]. Disponible en: [t.ly/ygpj](https://t.ly/ygpj)
17. Gelfand MS, Swamy GK, Thompson JL, Sexton DJ, Edwards MS, Bogorodskaya M. Epidemiology and pathogenesis of *Listeria monocytogenes* infection [en línea]. Waltham, MA: UptoDateInc; 2021 [citado 19 Jul 2021]. Disponible en: [t.ly/dLrI](https://t.ly/dLrI)
18. Tufariello JM, Lowy FD, Spelman D, Kaplan SL, Baron EL. Infection due to coagulase-negative staphylococci: Epidemiology, microbiology, and pathogenesis [en línea]. Waltham, MA: UptoDateInc; 2020 [citado 19 Jul 2021]. Disponible en: [t.ly/ZEMG](https://t.ly/ZEMG)

19. Pammi M, Weisman LE, Kaplan SL, Armsby C. Epidemiology and risk factors for Candida infection in neonates [en línea]. Waltham, MA: UptoDateInc; 2019 [citado 18 Jul 2021]. Disponible en: [t.ly/9VJL](https://www.uptodate.com/contents/candida-infection-in-neonates)
20. Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, Weisman LE, Armsby C. Neonatal herpes simplex virus infection: clinical features and diagnosis [en línea]. Waltham, MA: UptoDateInc; 2018 [citado 18 Jul 2021]. Disponible en: [t.ly/pgUw](https://www.uptodate.com/contents/neonatal-herpes-simplex-virus-infection)
21. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. Clin Microbiol Rev [en línea]. 2014 Ene [citado 27 Jun 2021]; 27 (1): 21-47. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3910904/pdf/zcm21.pdf>
22. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed [en línea]. 2015 Mayo [citado 27 Jun 2021]; 100 (3): F257-F263. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4413803/>
23. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE. Management of neonates born at  $\leq 34$  6/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. Pediatrics [en línea]. 2018 Jul [citado 27 Jun 2021]; 142 (6): 1-12. Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/142/6/e20182896.full.pdf>
24. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE. Management of neonates born at  $\geq 35$  0/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. Pediatrics [en línea]. 2018 Jul [citado 27 Jun 2021]; 142 (6): 1-12. Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/142/6/e20182894.full.pdf>
25. Wu J-H, Chen C-Y, Tsao P-N, Hsieh W-S, Chou H-C. Neonatal sepsis: a 6-year analysis in a neonatal care unit in Taiwan. Pediatr Neonatol [en línea]. 2009 Oct [citado 27 Jun 2021]; 50 (3): 88-95. Disponible en: [https://www.pediatr-neonatol.com/article/S1875-9572\(09\)60042-5/pdf](https://www.pediatr-neonatol.com/article/S1875-9572(09)60042-5/pdf)
26. Pérez RO, Lona JC, Quiles M, Verdugo MÁ, 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]. 2015 Ago [citado 27 Jun]; 32 (4): 447-452. Disponible en: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182015000500003](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182015000500003)
27. Alvarado-Gamarra G, Alcalá-Marcos KM, Abarca-Alfaro DM, Bao-Castro V. Características microbiológicas y terapéuticas de la sepsis neonatal confirmada en un hospital de Lima, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica [en línea]. 2016 Ene [citado 27 Jun 2021]; 33 (1):

- 74-82. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342016000100010](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342016000100010)
28. Chan GJ, Lee AC, Baqui AH, Tan J, Black RE. Risk of early-onset neonatal infection with maternal infection or colonization: a global systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* [en línea]. 2013 Ago [citado 27 de junio de 2021]; 10 (8): 1-20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3747995/>
29. Jiang Z, Ye G-Y. 1:4 matched case-control study on influential factor of early onset neonatal sepsis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [en línea]. 2013 Sept [citado 27 Jun 2021]; 17 (18): 2460-2466. Disponible en: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/2460-2466.pdf>
30. Ji Y, Zhao C, Ma X-X, Peppelenbosch MP, Ma Z, Pan Q. Outcome of a screening program for the prevention of neonatal early-onset group B streptococcus infection: a population-based cohort study in Inner Mongolia, China. *J. Med. Microbiol* [en línea]. 2019 Mayo [citado 27 Jun 2021]; 68 (5): 803-811. Disponible en: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.000976#tab2>
31. Anaya-Prado R, Valero-Padilla C, Sarralde-Delgado A, Sánchez-González JM, Montes-Velázquez L, Gil-Villarreal F. Sepsis neonatal temprana y factores asociados. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [en línea]. 2017 Ago [citado 27 Jun 2021]; 55 (3): 317-323. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2017/im173g.pdf>
32. el Hassani S, Berkhout DJC, Niemarkt HJ, Mann S, de Boode WP, Cossey V, et al. Risk factors for late-onset sepsis in preterm infants: a multicenter case-control study. *Neonatology* [en línea]. 2019 Jul [citado 27 Jun 2021]; 116 (1): 42-51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6690411/>
33. Cortés JS, Fernández LX, Beltran E, Narváez CF, Fonseca-Becerra CE. Sepsis neonatal: aspectos fisiopatológicos y biomarcadores. *Rev Medicas UIS* [en línea]. 2019 Feb [citado 18 Jul 2021]; 32 (3): 35-47. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/muis/v32n3/1794-5240-muis-32-03-35.pdf>
34. Ruan L, Chen G-Y, Liu Z, Zhao Y, Xu G-Y, Li S-F, et al. The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis and systematic review. *Crit Care* [en línea]. 2018 Nov [citado 18 Jul 2021]; 22: 1-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6249912/>

35. Sweeney TE, Wynn JL, Cernada M, Serna E, Wong HR, Baker HV, et al. Validation of the sepsis metascore for diagnosis of neonatal sepsis. *J Pediatric Infect Dis Soc* [en línea]. 2018 Mayo [citado 18 Jul 2021]; 7 (2): 129-135. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5954302/>
36. Wang J, Wang Z, Zhang M, Lou Z, Deng J, Li Q. Diagnostic value of mean platelet volume for neonatal sepsis. *Medicine (Baltimore)* [en línea]. 2020 Ago [citado 18 Jul 2021]; 99 (32): 1-8. Disponible en: [t.ly/guyE](https://t.ly/guyE)
37. Morad EA, Rabie RA, Almalky MA, Gebriel MG. Evaluation of procalcitonin, C-reactive protein, and interleukin-6 as early markers for diagnosis of neonatal sepsis. *Int J Microbiol* [en línea]. 2020 Oct [citado 18 Jul 2021]; 2020: 1-9. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/ijmicro/2020/8889086/>
38. Tomar P, Garg A, Gupta R, Singh A, Gupta NK, Upadhyay A. Simultaneous two-site blood culture for diagnosis of neonatal sepsis. *Indian Pediatr* [en línea]. 2017 Feb [citado 18 Jul 2021]; 54 (3): 199-203. Disponible en: <https://www.indianpediatrics.net/mar2017/199.pdf>
39. Procianoy RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management. *J Pediatr* [en línea]. 2020 Mar [citado 13 Jul 2021]; 96: 80-86. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021755719306229>
40. Pravin MV, Kalaivani R, Venkatesh S, Kali A, Seetha KS. Evaluation of procalcitonin as a diagnostic marker in neonatal sepsis. *Indian J Pathol Microbiol* [en línea]. 2018 Mar [citado 14 Jul 2021]; 61 (1): 81-84. Disponible en: <https://www.ijpmonline.org/article.asp?issn=0377-4929;year=2018;volume=61;issue=1;spage=81;epage=84;aualast=Pravin>
41. Pan T, Zhu Q, Li P, Hua J, Feng X. Late-onset neonatal sepsis in Suzhou, China. *BMC Pediatr* [en línea]. 2020 Mayo [citado 7 Jul 2021]; 20: 1-7. Disponible en: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-020-02103-y>
42. Coronado 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]. 2020 Abr [citado 13 Jul 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7207075/>
43. Mhada TV, Fredrick F, Matee MI, Massawe A. Neonatal sepsis at Muhimbili national hospital, Dar es Salaam, Tanzania; aetiology, antimicrobial sensitivity pattern and clinical outcome. *BMC Public Health* [en línea]. 2012 Oct [citado 14 Jul 2021]; 12 (904): 1-6.

Disponible en: <https://bmcpublikealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-12-904>

44. Husada D, Chanthavanich P, Chotigeat U, Sunttarattiwong P, Sirivichayakul C, Pengsaa K, et al. Predictive model for bacterial late-onset neonatal sepsis in a tertiary care hospital in Thailand. *BMC Infect Dis* [en línea]. 2020 Feb [citado 14 Jul 2021]; 20: 1-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7029566/>
45. Yusef D, Shalakhti T, Awad S, Algharaibeh H, Khasawneh W. Clinical characteristics and epidemiology of sepsis in the neonatal intensive care unit in the era of multi-drug resistant organisms: a retrospective review. *Pediatr Neonatol* [en línea]. 2018 Feb [citado 17 Jul 2021]; 59 (1): 35-41. Disponible en: [https://www.pediatr-neonatol.com/article/S1875-9572\(16\)30157-7/abstract](https://www.pediatr-neonatol.com/article/S1875-9572(16)30157-7/abstract)
46. Dong Y, Basmaci R, Titomanlio L, Sun B, Mercier J-C. Neonatal sepsis: within and beyond China. *Chin Med J (Engl)* [en línea]. 2020 Sept [citado 12 Jul 2021]; 133 (18): 2219-2228. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7508444/>
47. Castaño-Sepúlveda TJ, Arévalo-Ruano ML, Castillo-Ramírez JA, Becerra-Argote MG, Ospina-Ospina S. Desempeño de la presepsina como biomarcador temprano de sepsis en un hospital de alta complejidad en Medellín, Colombia. *Med Lab* [en línea]. 2017 Feb [citado 13 Jul 2021]; 23 (1-2): 85-94. Disponible en: <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/63/49>
48. Qiu X, Zhang L, Tong Y, Qu Y, Wang H, Mu D. Interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis with premature rupture of the membranes. *Medicine (Baltimore)* [en línea]. 2018 Nov [citado 14 Jul 2021]; 97 (47): 1-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6392693/pdf/medi-97-e13146.pdf>
49. İstanbullu K, Köksal N, Çetinkaya M, Özkan H, Yakut T, Karkucak M, et al. The potential utility of real-time PCR of the 16S-rRNA gene in the diagnosis of neonatal sepsis. *Turk J Pediatr* [en línea]. 2019 Jul [citado 15 Jul 2021]; 61 (4): 493-499. Disponible en: [http://www.turkishjournalpediatrics.org/uploads/pdf\\_TJP\\_2015.pdf](http://www.turkishjournalpediatrics.org/uploads/pdf_TJP_2015.pdf)
50. Li T, Dong G, Zhang M, Xu Z, Hu Y, Xie B, et al. Association of neutrophil-lymphocyte ratio and the presence of neonatal sepsis. *J Immunol Res* [en línea]. 2020 Nov [citado 18 Jul 2021]; 2020: 1-8. Disponible en: [t.ly/ELEs](https://t.ly/ELEs)
51. Candel FJ, Borges M, Belda S, Bou G, Del Pozo JL, Estrada O, et al. Current aspects in sepsis approach. Turning things around. *Rev Esp Quimioter* [en línea]. 2018 Jun [citado 19

- Jul 2021]; 31 (4): 298-315. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6172679/pdf/revespquimioter-31-298.pdf>
52. Ludwig KR, Hummon AB. Mass spectrometry for the discovery of biomarkers of sepsis. *Mol Biosyst* [en línea]. 2017 Mar [citado 19 Jul 2021]; 13 (4): 648-664. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5373965/>
53. Oeser C, Pond M, Butcher P, Bedford A, Henneke P, Laing K, et al. PCR for the detection of pathogens in neonatal early onset sepsis. *PLoS One* [en línea]. 2020 Ene [citado 15 Jul 2021]; 15 (1): 1-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6980546/pdf/pone.0226817.pdf>
54. Mohseny AB, van Velze V, Steggerda SJ, Smits-Wintjens VEJ, Bekker V, Lopriore E. Late-onset sepsis due to urinary tract infection in very preterm neonates is not uncommon. *Eur J Pediatr* [en línea]. 2018 Oct [citado 17 Jul 2021]; 177: 33-38. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5748400/pdf/431\\_2017\\_Article\\_3030.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5748400/pdf/431_2017_Article_3030.pdf)
55. Ng S, Strunk T, Jiang P, Muk T, Sangild PT, Currie A. Precision medicine for neonatal sepsis. *Front Mol Biosci* [en línea]. 2018 Jul [citado 14 Jul 2021]; 5: 1-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6070631/pdf/fmolb-05-00070.pdf>
56. Omran A, Maaroo A, Mohammad MHS, Abdelwahab A. Salivary C-reactive protein, mean platelet volume and neutrophil lymphocyte ratio as diagnostic markers for neonatal sepsis. *J Pediatr* [en línea]. 2018 Ene [citado 16 Jul 2021]; 94 (1): 82-87. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002175571630403X>
57. Rashwan NI, Hassan MH, El-Deen ZMM, Ahmed AE-A. Validity of biomarkers in screening for neonatal sepsis: a single center hospital based study. *Pediatr Neonatol* [en línea]. 2019 Abr [citado 18 Jul 2021]; 60 (2): 149-155. Disponible en: [https://www.pediatr-neonatol.com/article/S1875-9572\(17\)30647-2/abstract](https://www.pediatr-neonatol.com/article/S1875-9572(17)30647-2/abstract)
58. Yu R, Zhou Q, Jiang S, Mei Y, Wang M. Combination of 16S rRNA and procalcitonin in diagnosis of neonatal clinically suspected sepsis. *J Int Med Res* [en línea]. 2019 Mar [citado 17 Jul 2021]; 48 (3): 1-7. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7782951/pdf/10.1177\\_0300060519892418.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7782951/pdf/10.1177_0300060519892418.pdf)
59. Boskabadi H, Zakerihamidi M. Evaluate the diagnosis of neonatal sepsis by measuring interleukins: a systematic review. *Pediatr Neonatol* [en línea]. 2018 Ago [citado 19 Jul

- 2021]; 59 (4): 329-338. Disponible en: [https://www.pediatr-neonatal.com/article/S1875-9572\(16\)30307-2/abstract](https://www.pediatr-neonatal.com/article/S1875-9572(16)30307-2/abstract)
60. El-Amir MI, El-Feky MA, Abo DA, Abd-Elmawgood EA. Rapid diagnosis of neonatal sepsis by PCR for detection of 16S rRNA gene, while blood culture and PCR results were similar in E.coli-predominant EOS cases. *Infect Drug Resist* [en línea]. 2019 Ago [citado 17 Jul 2021]; 12: 2703-2710. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6724612/>
61. Pkylau F, Chiang S, Zhang W, Ouyang Z. Direct sampling mass spectrometry for clinical analysis. *Analyst* [en línea]. 2019 Feb [citado 19 Jul 2021]; 144 (4): 1034-1051. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6370527/>
62. Hou T-Y, Chiang-Ni C, Teng S-H. Current status of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical microbiology. *J Food Drug Anal* [en línea]. 2019 Abr [citado 19 Jul 2021]; 27 (2): 404-414. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1021949819300146>
63. Tsuchida S, Umemura H, Nakayama T. Current status of matrix-assisted laser desorption/ionization–time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) in clinical diagnostic microbiology. *Molecules* [en línea]. 2020 Oct [citado 19 Jul 2021]; 25 (20): 1-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7587594/>
64. Helguera-Repetto AC, Soto-Ramírez MD, Villavicencio-Carrisoza O, Yong-Mendoza S, Yong-Mendoza A, León-Juárez M, et al. Neonatal sepsis diagnosis decision-making based on artificial neural networks. *Front Pediatr* [en línea]. 2020 Sept [citado 18 Jul 2021]; 8: 1-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7518045/pdf/fped-08-00525.pdf>
65. Edwards MS, Kaplan SL, Garcia-Prats JA, Armsby C. Management and outcome of sepsis in term and late preterm infants [en línea]. Waltham, MA: UptoDateInc; 2021 [citado 8 Jul 2021]. Disponible en: [t.ly/zeav](https://t.ly/zeav)
66. Calvo J, Martínez-Martínez L. Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [en línea]. 2009 Nov [citado 20 Jul 2021]; 27 (1): 44-52. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-S0213005X08000177>
67. Giske CG, Sundsfjord AS, Kahlmeter G, Woodford N, Nordmann P, Paterson DL, et al. Redefining extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: balancing science and clinical need. *J*

- Antimicrob Chemother [en línea]. 2009 Ene [citado 20 Jul 2021]; 63 (1): 1-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2721700/>
68. Singer JR, Blosser EG, Zindl CL, Silberger DJ, Conlan S, Laufer VA, et al. Preventing dysbiosis of the neonatal mouse intestinal microbiome protects against late-onset sepsis. *Nat Med* [en línea]. 2019 Nov [citado 20 Jul 2021]; 25 (11): 1772-1782. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7250008/>
69. Stoll BJ, Puopolo KM, Hansen NI, Sánchez PJ, Bell EF, Carlo WA, et al. Early-onset neonatal sepsis 2015 to 2017, the rise of *Escherichia coli*, and the need for novel prevention strategies. *JAMA Pediatr* [en línea]. 2020 Mayo [citado 20 Jul 2021]; 174 (7): 1-12. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2765163>
70. Wong PH, White KM. Impact of immunoglobulin therapy in pediatric disease: a review of immune mechanisms. *Clinic Rev Allerg Immunol* [en línea]. 2016 Jul [citado 21 Jul 2021]; 51: 303-314. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12016-015-8499-2>
71. Alsaleem M. Intravenous immune globulin uses in the fetus and neonate: a review. *Antibodies* [en línea]. 2020 Nov [citado 21 Jul 2021]; 9: 1-19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7709108/pdf/antibodies-09-00060.pdf>
72. Capasso L, Borrelli A, Cerullo J, Pisanti R, Figliuolo C, Izzo F, et al. Role of immunoglobulins in neonatal sepsis. *Transl Med UniSa* [en línea]. 2014 Ene [citado 21 Jul 2021]; 11 (5): 28-33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4309652/pdf/tm-11-28.pdf>
73. INIS Study Collaborative Group. International neonatal immunotherapy study: non-specific intravenous immunoglobulin therapy for suspected or proven neonatal sepsis: an international, placebo controlled, multicentre randomised trial. *BMC Pregnancy Childbirth* [en línea]. 2008 Dic [citado 21 Jul 2021]; 8: 52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2626572/>
74. Franco ACB, Torrico AC, Moreira FT, Sá FP, D'Elia HV, Bernardo WM. Adjuvant use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neonatal sepsis: a systematic review with a meta-analysis. *J Pediatr (Rio J)* [en línea]. 2012 Jun [citado 20 Jul 2021]; 88 (5): 377-383. Disponible en: <http://www.jped.com.br/Redirect.aspx?varArtigo=2342>
75. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* [en línea]. 2020 Ene [citado 21 Jul

- 2021]; 2020 (1): 1-39. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6988992/>
76. Schüller SS, Kramer BW, Villamor E, Spittler A, Berger A, Levy O. Immunomodulation to prevent or treat neonatal sepsis: past, present, and future. *Front Pediatr* [en línea]. 2018 Jul [citado 22 Jul 2021]; 6 (199): 1-17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6060673/pdf/fped-06-00199.pdf>
77. Peng P, Xia Y. Influence of pentoxifylline treatment for neonatal sepsis: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Hong Kong J Emerg Med* [en línea]. 2019 Ago [citado 22 Jul 2021]; Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1024907919864248>
78. Hamilcikan S, Can E, Büke Ö, Polat C, Özcan E. Pentoxifylline and pentaglobin adjuvant therapies for neonatal nosocomial sepsis in neonates less than 1500g weight. *J Pak Med Assoc* [en línea]. 2017 Oct [citado 20 Jul 2021]; 67 (10): 1482-1486 Disponible en: [https://jpma.org.pk/article-details/8380?article\\_id=8380](https://jpma.org.pk/article-details/8380?article_id=8380)
79. Speer EM, Diago-Navarro E, Ozog LS, Raheel M, Levy O, Fries BC. A neonatal murine *Escherichia coli* sepsis model demonstrates that adjunctive pentoxifylline enhances the ratio of anti- vs. pro-inflammatory cytokines in blood and organ tissues. *Front Immunol* [en línea]. 2020 Sept [citado 21 Jul 2021]; 11: 1-23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7538609/>
80. Poggi C, Dani C. Sepsis and oxidative stress in the newborn: from pathogenesis to novel therapeutic targets. *Oxid Med Cell Longev* [en línea]. 2018 Ago [citado 21 Jul 2021]; 2018: 1-14. Disponible en: [t.ly/YsGI](https://t.ly/YsGI)
81. Silvinato A, Bernardo WM, Floriano I, Soledade GNB. Neonatal sepsis with neutropenia: granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF). *Rev Assoc Med Bras* [en línea]. 2020 Dic [citado 22 Jul 2021]; 66 (1): 3-10. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/RRQ3jcBKGBxCghHc87zDJgb/?lang=en&format=pdf>
82. Carr R, Modi N, Doré CJ. G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections. *Cochrane Database Syst Rev* [en línea]. 2003 Jul [citado 22 Jul 2021]; 2003 (3): 1-27. Disponible en: [t.ly/ZLcw](https://t.ly/ZLcw)
83. Kylat RI, Ohlsson A. Recombinant human activated protein C for severe sepsis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* [en línea]. 2012 Abr [citado 22 Jul 2021]; 2012 (4): 1-16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6984667/pdf/CD005385.pdf>

84. Vega C, Alberto E. Exanguinotransfusión. *An Pediatr Contin* [en línea]. 2014 Mayo [citado 22 Jul 2021]; 12 (3): 137-141. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-anales-pediatria-continuada-51-articulo-exanguinotransfucion-S1696281814701829>
85. Pugni L, Ronchi A, Bizzarri B, Consonni D, Pietrasanta C, Ghirardi B, et al. Exchange transfusion in the treatment of neonatal septic shock: a ten-year experience in a neonatal intensive care unit. *Int J Mol Sci* [en línea]. 2016 Mayo [citado 23 Jul 2021]; 17 (5): 1-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4881521/pdf/ijms-17-00695.pdf>
86. Gelano TF, Bacha YD, Abate D. Effect of chlorhexidine cord application on prevention of neonatal sepsis in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Int J Health Sci (Qassim)* [en línea]. 2019 Ene [citado 23 Jul 2021]; 13 (1): 40-51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6392487/>
87. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* [en línea]. 2012 Jun [citado 23 Jul 2021]; 379 (9832): 2151-2161. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)60560-1/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)60560-1/abstract)
88. Alcock G, Liley HG, Cooke L, Gray PH. Prevention of neonatal late-onset sepsis: a randomised controlled trial. *BMC Pediatr* [en línea]. 2017 Abr [citado 24 Jul 2021]; 17: 1-7. Disponible en: [t.ly/nDCB](https://t.ly/nDCB)
89. Kristeva M, Tillman C, Goordeen A. Immunization against group B Streptococci vs. intrapartum antibiotic prophylaxis in peripartum pregnant women and their neonates: a review. *Cureus* [en línea]. 2017 Oct [citado 27 Jul 2021]; 9 (10): 1-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6017184/pdf/cureus-0009-00000001775.pdf>
90. Delgado-Arévalo KJ, González-Habib R, Castro-Torres I, Bennett-Vidales G, Cruz-de la Cruz C. Tamizaje del estreptococo del grupo B durante el embarazo: conducta actual en un centro de tercer nivel. *Ginecol Obstet Mex* [en línea]. 2020 Feb [citado 27 Jul 2021]; 88 (2): 127-129. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2020/gom202j.pdf>
91. Pammi M, Suresh G. Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* [en línea]. 2017

- Jun [citado 25 Jul 2021]; 2017 (6): 1-58. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6481465/pdf/CD007137.pdf>
92. Telang S. Lactoferrin: a critical player in neonatal host defense. *Nutrients* [en línea]. 2018 Sept [citado 25 Jul 2021]; 10 (9): 1-16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6165050/pdf/nutrients-10-01228.pdf>
93. Turin CG, Zea-Vera A, Pezo A, Cruz K, Zegarra J, Bellomo S, et al. Lactoferrin for prevention of neonatal sepsis. *Biometals* [en línea]. 2014 Oct [citado 25 Jul 2021]; 27 (5): 1007-1016. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4315141/>
94. Thammavongsa V, Rauch S, Kim HK, Missiakas DM, Schneewind O. Protein A-neutralizing monoclonal antibody protects neonatal mice against *Staphylococcus aureus*. *Vaccine* [en línea]. 2015 Ene [citado 26 Jul 2021]; 33 (4): 523-526. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4378561/>
95. Gollomp K, Sarkar A, Harikumar S, Seeholzer SH, Arepally GM, Hudock K, et al. Fc-modified HIT-like monoclonal antibody as a novel treatment for sepsis. *Blood* [en línea]. 2020 Mar [citado 26 Jul 2021]; 135 (10): 743-754. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7059515/>
96. Kim H. Glutamine as an immunonutrient. *Yonsei Med J* [en línea]. 2011 Nov [citado 26 Jul 2021]; 52 (6): 892-897. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3220259/>
97. Cruzat V, Macedo Rogero M, Noel Keane K, Curi R, Newsholme P. Glutamine: metabolism and immune function, supplementation and clinical translation. *Nutrients* [en línea]. 2018 Nov [citado 26 Jul 2021]; 10 (11): 1-31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6266414/>
98. Aceti A, Maggio L, Beghetti I, Gori D, Barone G, Callegari ML, et al. Probiotics prevent late-onset sepsis in human milk-fed, very low birth weight preterm infants: systematic review and meta-analysis. *Nutrients* [en línea]. 2017 Ago [citado 26 Jul 2021]; 9 (8): 1-21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5579697/>
99. Sun J, Marwah G, Westgarth M, Buys N, Ellwood D, Gray PH. Effects of probiotics on necrotizing enterocolitis, sepsis, intraventricular hemorrhage, mortality, length of hospital stay, and weight gain in very preterm infants: a meta-analysis. *Adv Nutr* [en línea]. 2017 Sept [citado 26 Jul 2021]; 8 (5): 749-763. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5593111>

## ANEXOS

Tabla 1. Matriz de datos de buscadores y términos utilizados

Buscadores	Términos utilizados y operadores lógicos	
	Español	Inglés
<b>Scholar Google</b>	Sepsis neonatal; Sepsis Neonatal de Aparición Tardía Sepsis Neonatal de Aparición Temprana Sepsis Neonatal de Inicio Tardío Sepsis Neonatal de Inicio Temprano Sepsis neonatal Y epidemiología Sepsis neonatal Y métodos diagnósticos Sepsis neonatal Y tratamiento Sepsis neonatal Y prevención	Neonatal sepsis Neonatal sepsis AND epidemiology Neonatal sepsis AND etiology Neonatal sepsis AND diagnosis Neonatal sepsis AND treatment Neonatal sepsis AND prevention
<b>PubMed</b>		MeSH terms: Neonatal sepsis AND etiology Neonatal sepsis AND diagnosis Neonatal sepsis AND biomarkers Neonatal sepsis AND blood culture Neonatal sepsis AND treatment Neonatal sepsis AND neutropenia Neonatal sepsis AND prevention
<b>UpToDate</b>		Neonatal sepsis Neonatal sepsis AND treatment Neonatal sepsis AND management Neonatal sepsis AND diagnosis Neonatal sepsis AND prevention

**Fuente:** Realización propia

Tabla.2. Matriz del tipo de artículos utilizados

Tipo de estudio	Término utilizado	Número de artículos
Artículos utilizados	No filtrado	99
Estudios de prevalencia	Neonatal sepsis AND risk factors Neonatal sepsis AND etiology	6
Revisión	Neonatal sepsis AND etiology Neonatal sepsis AND management Neonatal sepsis AND treatment Neonatal sepsis AND prevention Neonatal sepsis AND diagnosis	46
Casos y controles	Neonatal sepsis AND treatment Neonatal sepsis AND diagnosis Neonatal sepsis AND biomarkers	6
Metaanálisis	Neonatal sepsis AND treatment Neonatal sepsis AND prevention	13
Estudio de cohorte	Neonatal sepsis Neonatal sepsis AND treatment Neonatal sepsis AND diagnosis	7
Reporte de caso	Neonatal sepsis	1
Ensayo controlado	Neonatal sepsis AND treatment	1
Estudios de incidencia	Neonatal sepsis AND etiology	3
Estudios de evaluación de prueba diagnóstica	Neonatal sepsis AND biomarkers Neonatal sepsis AND diagnosis	10

**Fuente:** Realización propia

## Siglario

AAS	Amiloide A sérico	FNT- $\alpha$	Factor de necrosis tumoral alfa
ACOG	Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos	FT-ICR	Resonancia ciclotrón de iones transformados de Fourier
ADN	Ácido desoxirribonucleico	GBS	Estreptococo del grupo B
ANN	Redes neuronales artificiales	GC-MS	Cromatografía de gases asociada a espectrometría de masas
APGAR	Apariencia, pulso, gestos, actividad y respiración	GM-CSF	Factores estimulantes de colonias de granulocitos / granulocitos-macrófagos
Apo	Apolipoproteína	H-NMR	Resonancia magnética nuclear con hidrogeno
ARN	Ácido ribonucleico	Hp	Haptoglobina
AUROC	Área bajo la característica operativa del receptor	HpRP	Proteína asociada a la haptoglobina
BLEE	Betalactamasas de espectro extendido	hs-CRP	Proteína C reactiva de alta sensibilidad
BPN	Bajo peso al nacer	IgG	Inmunoglobulina G
CARS	Síndrome de repuesta antiinflamatoria compensadora	IGIV	Inmunoglobulina intravenosa
CDC	Centro para Control y la Prevención de Enfermedades	IL	Interleucina
CID	Coagulación intravascular diseminada	INIS	Estudio internacional de inmunoterapia neonatal
CoNS	Estafilococo coagulasa negativo	INPerIER	Instituto nacional de perinatología Isidro Espinosa de los Reyes
CPA	Células presentadoras de antígeno	JAMA	<i>Journal of the American Medical Association</i>
CRP	Proteína C reactiva	LCR	Líquido cefalorraquideo
EOS	Sepsis neonatal de inicio temprano	LOS	Sepsis de inicio tardío
EpCAM	Molécula de adhesión de células epiteliales	LPS	Lipopolisacáridos
ESI	Ionización por electro pulverización		

LTA	Anticuerpo contra el ácido lipoteicoico	PROM	Ruptura prematura de membranas ovulares
MALDI	Ionización por desorción láser asistida por matriz	PRR	Receptores de reconocimiento de patrones
MBPN	Muy bajo peso al nacer	RMN	Resonancia magnética nuclear
MDRO	Resistente a múltiples fármacos	RN	Recién nacido
miARN	Ácidos micro ribonucleicos	RNA-seq	Secuencia de ácido ribonucleico
MMP-7	Metaloproteinasa de matriz 7	ROC	Curva característica de funcionamiento del receptor
NEC	Enterocolitis necrotizante	SIRS	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
NK	células asesinas naturales	SNC	Sistema nervioso central
NLR	Proporción entre neutrófilos y linfocitos	SuPAR	Receptor activador de plasminógeno de tipo uroquinasa soluble
OPS	Organización Panamericana de la Salud	TLR	Receptores tipo Toll
PAMP	Patrones moleculares asociados a patógenos	TOF	Analizadores de masas en tiempo de vuelo
PCA	Proteína C activada	UCIN	Unidad de cuidado intensivos neonatales
PCArh	Proteína C activada recombinante humana	VHS	Virus del herpes simple
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa múltiple	VMP	Volumen medio de plaquetas
PCT	Procalcitonina		