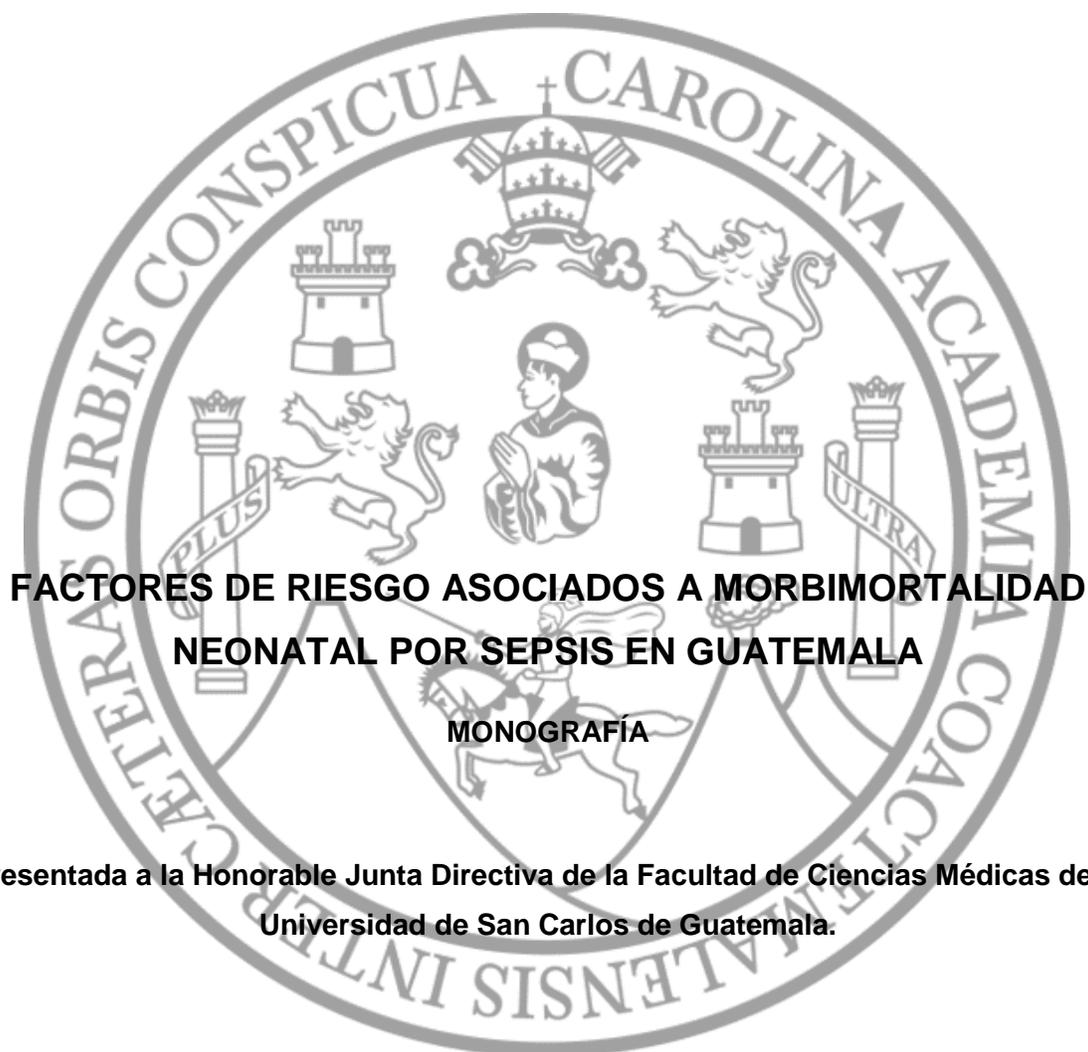


**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**



**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MORBIMORTALIDAD  
NEONATAL POR SEPSIS EN GUATEMALA**

**MONOGRAFÍA**

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

**Janina Roxana Canto Botón**

**Allan Vinicio López Moscoso**

**Médico y Cirujano**

**Guatemala 2022**



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 los estudiantes:

1. JANINA ROXANA CANTO BOTÓN 201210109 2204129951410
2. ALLAN VINICIO LÓPEZ MOSCOSO 201500380 2987193390101

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

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS  
A MORBIMORTALIDAD NEONATAL  
POR SEPSIS EN GUATEMALA**

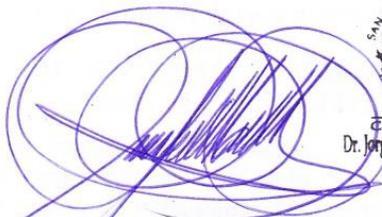
Trabajo asesorado por Dr. Carlos Roberto Rizo Fajardo y, revisado por la Dra. María Victoria Pimentel Moreno, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

**ORDEN DE IMPRESIÓN**

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


Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom  
**Coordinadora**





**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 los estudiantes:

1. JANINA ROXANA CANTO BOTÓN 201210109 2204129951410
2. ALLAN VINICIO LÓPEZ MOSCOSO 201500380 2987193390101

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

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS  
A MORBIMORTALIDAD NEONATAL  
POR SEPSIS EN GUATEMALA**

El cuál ha sido revisado y aprobado por la **Dra. Mónica Ninet Rodas González**, profesora de la COTRAG y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el trece de octubre del año dos mil veintidós.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



USAC  
TRICENTENARIA  
COORDINACIÓN DE TRABAJOS  
DE GRADUACIÓN  
-COTRAG-

Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom  
Coordinadora



**USAC**  
TRICENTENARIA  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
CENTRO UNIVERSITARIO METROPOLITANO USAC

**COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN  
-COTRAG-**



Guatemala, 13 de octubre del 2022

Doctora  
**Magda Francisca Velásquez Tohom**  
Coordinadora de la COTRAG  
Presente

Le informamos que nosotros:

1. JANINA ROXANA CANTO BOTÓN
2. ALLAN VINICIO LÓPEZ MOSCOSO



Presentamos el trabajo de graduación titulado:

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS  
A MORBIMORTALIDAD NEONATAL  
POR SEPSIS EN GUATEMALA**

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

**FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES**

**Asesor:**

Dr. Carlos Roberto Rizo Fajardo



Dr. Carlos R. Rizo Fajardo  
Pneumólogo  
Colegiado 10,536

**Revisora:**

Dra. María Victoria Pimentel Moreno  
Registro de personal: 960542



Dra. María Victoria Pimentel  
MSc. Pediatría  
Col. 8,230



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

### **De la responsabilidad del trabajo de graduación:**

El autor o autores, es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, 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.

# ÍNDICE

## Prólogo

**Introducción** ..... i

**Objetivos**......iii

**Método y técnicas** ..... iv

## Contenido temático

**Capítulo I. Sepsis neonatal** ..... 1

**Capítulo II. Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal**..... 10

**Capítulo III. Factores de riesgo asociados a morbilidad neonatal por sepsis en Guatemala** ..... 23

**Capítulo IV. Análisis** ..... 29

**Conclusiones**..... 33

**Recomendaciones**..... 34

**Referencias bibliográficas** ..... 35

**Anexos** ..... 46

## PRÓLOGO

La sepsis es un cuadro de respuesta exagerada a la infección que se caracteriza por disfunción multiorgánica que pone en peligro la vida. Durante la etapa neonatal, este cuadro es causa de morbilidad y mortalidad importantes. A pesar de que Guatemala es el país con la mayor economía de Centroamérica, los grandes contrastes en la distribución de la riqueza hacen que la mayoría de la población tenga pobre acceso a servicios de salud. Por esta razón, el comportamiento de la sepsis neonatal en nuestra nación es similar al de los países con bajos ingresos.

Esta monografía es una revisión completa y exhaustiva de los factores de riesgo que inciden en la aparición de sepsis neonatal, tanto sociodemográficos, como maternos y neonatales, y los que se asocian a mortalidad por esta razón. Se hace una comparación entre las causas y desarrollo de la sepsis neonatal entre países según su ingreso, haciendo énfasis en Guatemala que, para efectos de desarrollo humano, debería considerarse un país pobre.

El trabajo de los autores es muy minucioso, y esta monografía puede utilizarse como una fuente fiable de información para conocer e identificar los factores de riesgo de la sepsis neonatal, de manera que, al hacerlo, se pueda atender de manera oportuna a los neonatos, para disminuir la morbilidad y evitar la mortalidad por esta causa.

María Victoria Pimentel Moreno

# INTRODUCCIÓN

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2019 murieron en todo el mundo 2,4 millones de niños en su primer mes de vida, siendo las principales causas los partos prematuros, las complicaciones relacionadas con el parto (incluida la asfixia perinatal), las infecciones neonatales y los defectos congénitos. Según los valores del Grupo Interinstitucional para la Estimación de la Mortalidad en la Niñez (IGME) del año 2020 y el banco mundial en los indicadores de desarrollo mundial, Guatemala posee una tasa de mortalidad neonatal de 12 por cada 1,000 nacidos vivos, y está catalogada como un país de economía media alta, respectivamente. Según informes realizados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) de Guatemala, durante el año 2018 las principales causas de mortalidad neonatal se relacionan a sepsis. Además, según estadísticas publicadas por el Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, en el boletín SEMEPI No.49 correspondiente al año 2019, a nivel nacional la sepsis bacteriana del recién nacido ocupa el décimo lugar como causa de muerte neonatal inmediata, el tercer lugar como causa de muerte neonatal temprana, y el segundo lugar en causa de muerte neonatal tardía. La probabilidad de supervivencia de un recién nacido más allá del período neonatal depende de varios factores, dentro de los cuales se encuentran los sociodemográficos, maternos y neonatales, además de que se ve influenciado por la accesibilidad y calidad de la atención médica recibida. Esto varía si se estudia en un país catalogado como de bajos, medianos o altos ingresos: <sup>1-7</sup>

La presente investigación es una monografía de tipo compilativo, de diseño descriptivo. Para la obtención de información, se revisaron diferentes páginas gubernamentales para datos estadísticos. Además, bibliotecas digitales, para documentos tipo tesis, monografías y artículos de revistas médicas. El primer capítulo, hace referencia a las generalidades de la sepsis neonatal, así como datos en relación a la epidemiología y etiología a nivel mundial. En el segundo capítulo, se describen los factores de riesgo asociados a sepsis neonatal, los cuales, se clasificaron en neonatales y maternos. En el tercer capítulo, se asociaron los factores descritos con la situación actual de Guatemala. Y, por último, se realizó un análisis en conjunto de la información recopilada.

A pesar de que existen estrategias para la prevención de la mortalidad neonatal, por ser parte de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) para 2030, la mortalidad en neonatos por sepsis sigue siendo alta en Guatemala. Por tal motivo, surgió el interés por conocer qué factores de riesgo se asocian en el desarrollo de sepsis en neonatos, según países de bajos, medianos y altos ingresos, y su relación con la situación de morbilidad neonatal en Guatemala. Para esto, se describió la relación entre estos factores con la epidemiología, etiología y diagnóstico de sepsis. También, se relacionaron dichos factores según la categoría, por ingresos de países,

como bajos, medianos y altos ingresos. Por último, se compararon los factores de riesgo asociados a sepsis neonatal tardía y temprana en Guatemala.

La investigación evidenció que, entre los factores neonatales, como la edad gestacional, el bajo peso al nacer, la necesidad de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos, se asociaron a mayor riesgo de sepsis. En cuanto a los factores maternos, el de mayor relevancia fue el de los controles prenatales, ya que éste a la vez influye sobre otros factores maternos por la relación que tiene con la detección de enfermedades infecciosas durante el embarazo, que posteriormente afectan la salud fetal y neonatal. En lo que respecta a la situación actual de Guatemala con las estadísticas expuestas, reflejan que las circunstancias en las que se encuentra la población en temas de salud, no concuerdan con un país con ingresos medios altos, por lo que las acciones y medidas contra la sepsis neonatal deberían de reforzarse. Existen deficiencias en el área de salud en lo que respecta a la atención de las mujeres gestantes, afectando principalmente a las mujeres con bajos índices socioeconómicos y asociándose con mayor morbimortalidad materno neonatal.

# OBJETIVOS

## Objetivo general

- Identificar los factores de riesgo sociodemográficos, maternos y neonatales asociados al desarrollo de sepsis y mortalidad neonatal.

## Objetivos específicos

1. Describir la relación entre los factores de riesgo asociados a morbilidad neonatal y la epidemiología, etiología y diagnóstico para sepsis.
2. Relacionar los factores de riesgo asociados a la morbilidad neonatal por sepsis presentes en los países de bajos, medios y altos ingresos.
3. Comparar los factores de riesgo asociados a la mortalidad neonatal por sepsis temprana y tardía en Guatemala.

## MÉTODO Y TÉCNICAS

La presente investigación es una monografía de tipo compilativo de diseño descriptivo. Las fuentes de información recopiladas fueron de tipo primarias y, en su mayoría, secundarias. Para datos estadísticos de Guatemala, se utilizaron bases de datos disponibles en línea, correspondientes al Instituto Nacional de Estadística de Guatemala (INE), Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, Registro Nacional de las Personas (RENAP) y Observatorio en Salud Sexual y Reproductiva (OSAR). Se obtuvieron documentos en español en formatos de Excel y gráficas en informes realizados por las mismas, en los cuales, se pudieron visualizar datos referentes a la educación, economía, salud y población. De estas fuentes, se tomaron datos del año 2010 al 2021 para realizar una comparación en dicho tiempo.

Además, se obtuvieron datos estadísticos mundiales relacionados con salud y economía, a partir de páginas en línea de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y El Banco Mundial, en idioma español e inglés, presentados en informes y guías. La búsqueda de literatura por medio de metabuscadores específicamente en: research4life (HINARI) y Google académico; se realizó, utilizando descriptores de ciencia de la salud DeCS para términos en español. Para el metabuscador Pubmed, se usaron los descriptores MeSH para encabezados de temas médicos en inglés. Los filtros aplicados a dichos buscadores, fueron: año de publicación en rango de 2015 - 2022, en inglés o español, y que la disponibilidad del texto fuera a texto completo. Los tipos de artículos seleccionados fueron revisiones sistemáticas, metaanálisis, casos y controles, estudios de cohorte y revisiones bibliográficas. Además, los documentos excluidos fueron los ensayos clínicos y los estudios en animales.

También se usaron bibliotecas electrónicas, como Scielo, Elsevier y Cochrane. Para acceder a información científica, se limitó la búsqueda de los años 2011 a 2022, ya que algunas definiciones no varían, y la información era más amplia. No se aplicaron restricciones al nombre de revistas, se escogieron artículos de revisión, y un reporte de caso se seleccionó como especialización de pediatría, y de preferencia, el idioma inglés o el español.

Se realizó un listado de las palabras claves, de las cuales, se usaron “neonatal” y sinónimos, como “newborn”, “sepsis” o “septic” como comodín. A la vez, se emplearon operadores lógicos, como AND y OR para integrar conceptos relacionados, como: “risk factors”, “mortality”, “etiology and treatment”, “early neonatal sepsis”, “late onset sepsis” “chorioamnionitis”, “premature rupture of membrane”, “epidemiology”, entre otros. Todos estos términos se buscaron, tanto en inglés como en español, dependiendo del buscador o biblioteca.

Se encontraron 121 artículos relacionados con el tema de investigación, de los cuales, fueron descartadas las referencias duplicadas, con lo que se contó con 110 estudios a revisar. Se procedió a leer las revistas y se descartaron artículos que no presentaban relación al tema de interés, y sólo se seleccionaron 70 artículos. Se realizó un listado de todas las fuentes, con los títulos y sus respectivas variables estudiadas, las cuales, se organizaron en temas de importancia, para posteriormente ser ingresadas al gestor bibliográfico Mendeley, a fin de tener una buena organización, búsqueda y citación. Se procedió a analizar el contenido de cada una, con el objeto de interrelacionar la información (Ver tabla No. 1, 2 y 3 en Anexos).

# CAPÍTULO I. SEPSIS NEONATAL

## SUMARIO

- **Definición**
- **Epidemiología**
- **Etiología**
- **Fisiopatología**
- **Manifestaciones clínicas**
- **Diagnóstico**
- **Tratamiento**

En el presente capítulo, se describieron las características principales de la sepsis neonatal, así como datos relacionados a la prevalencia y mortalidad a nivel mundial tanto de sepsis en general, y específicamente, la neonatal, mostrando que la sepsis de inicio temprano es la más frecuente. Además, se comparó la incidencia entre los países de medianos ingresos y los de altos ingresos, puesto que, estos mostraron diferencias significativas en cuanto a la etiología y epidemiología.

## 1.1 Definición

Según el tercer consenso internacional para la definición de sepsis y shock séptico (2016), los autores definen sepsis como “disfunción de órganos, que pone en peligro la vida, causada por una respuesta exagerada del huésped a la infección”.<sup>8,9</sup> El período neonatal hace referencia a los primeros 28 días de vida de un recién nacido; por lo tanto, la sepsis neonatal comprende el inicio de este proceso infeccioso, caracterizado por signos sistémicos de infección y el aislamiento de un agente patógeno en la sangre, en dicho período de tiempo.<sup>9</sup> Actualmente no existe un consenso entre la definición de sepsis neonatal para recién nacidos a término y aquellos pretérminos; sin embargo, en esta revisión bibliográfica este concepto se utilizará igual para ambos casos.

### 1.1.1 Sepsis neonatal de inicio temprano o precoz

Es aquella que se instaura en las primeras 72 horas de vida, y generalmente es causada por microorganismos transmitidos al recién nacido durante el parto desde el tracto genital materno, o de forma ascendente al feto por el canal vaginal materno antes del parto.<sup>7,9</sup>

### **1.1.2 Sepsis neonatal de inicio tardío**

A pesar de que algunos autores describen la sepsis neonatal de inicio tardío a partir de las primeras 48 horas o primera semana de vida, la mayoría de estudios epidemiológicos y clínicos la definen como aquella que ocurre a partir de las 72 horas de vida.<sup>9,10</sup> Estos estudios probablemente han tomado este tiempo de corte por el hecho de que más allá de las primeras 72 horas de vida, es muy difícil que un patógeno transmitido por vía vertical cause una infección en el neonato, más cuando en los lugares de atención al parto se implementan medidas de higiene y cuidados neonatales luego del nacimiento. Además, de que los patógenos a los que el recién nacido está expuesto, varían posterior a este tiempo.

## **1.2 Epidemiología**

La sepsis ha sido designada por la OMS como prioridad a nivel mundial, siendo ésta una causa importante de defunciones prevenibles en Latino América, tratándose de la causa más frecuente de muertes de origen infeccioso.<sup>10,11</sup> A nivel global, en una investigación de la OMS para el año 2017, a nivel general, se estima que hubo 49 millones de casos de sepsis y 11 millones de muertes relacionadas a sepsis, lo cual, representó un 20 % de todas las muertes por todas las causas a nivel mundial. De éstos, el 41% de todos los casos de sepsis, ocurrieron en niños menores de 5 años. Asimismo, destaca que las enfermedades diarreicas y las infecciones de las vías respiratorias bajas, fueron las que más contribuyeron a la incidencia y mortalidad en todos los grupos de edad. Se encontraron grandes discrepancias regionales y económicas, mostrando que hasta un 85 % de los casos y muertes por sepsis ocurrieron en países con índices sociodemográficos bajos, medibajos o medios. Sin embargo, en los países de bajos y medianos ingresos, en donde la problemática parece ser mayor, los estudios científicos y datos relacionados con la epidemiología de sepsis, es escasa.<sup>1,2,7</sup>

Se estima que aproximadamente 2 mil neonatos por cada 100 mil nacidos vivos, desarrollan sepsis, y existe una incidencia de 3 millones de casos de sepsis neonatal anualmente, a nivel mundial.<sup>10,11</sup>

La sepsis neonatal continúa dentro de las principales causas de morbimortalidad en este rango de edad. Comparando entre países de bajos y medianos ingresos y los de altos ingresos, la incidencia varía significativamente de 1 a 8 por cada 1000 nacidos vivos, y de 3 a 12 por cada 1000 nacidos vivos, respectivamente. Ello hace evidente que, al comparar, en Estados Unidos, para el año 2015 se reportó una incidencia de 1.5 a 3.5 casos por cada 1000 nacidos vivos, mientras que en México se reportaron cifras de 4 a 15.4 casos por cada 1000 nacidos vivos. Se

encontró en un estudio longitudinal retrospectivo realizado a lo largo de un año en Perú, que la sepsis neonatal hubo mostrado una incidencia acumulada de 4.1 por cada 1000 nacidos vivos, una tasa de letalidad del 23.5 %, y una tasa de mortalidad de 0.97 por cada 1000 nacidos vivos; y para el año 2018 ocupó el segundo lugar en causa de muerte neonatal ese dicho país.<sup>12</sup> En relación a esto, la identificación del patógeno y el tratamiento específico de la sepsis neonatal en países de bajos ingresos, son a menudo insatisfactorios, y hacen evidente el problema de salud pública que se tiene actualmente en estos sectores.

Al comparar entre la sepsis de inicio temprano y tardío, se ha demostrado en meta-análisis y revisiones sistemáticas, que la de inicio temprano es 2.6 veces más frecuente a nivel mundial.<sup>13</sup> Dentro de los factores de riesgo para sepsis neonatal, a nivel global, se describe que el bajo peso al nacer y la edad gestacional, se asociaron con una mayor incidencia de sepsis, lo que resultó en la mayor incidencia de sepsis neonatal de inicio temprano en los recién nacidos de muy bajo peso al nacer y los recién nacidos prematuros.<sup>7</sup>

### **1.3 Etiología**

Los microorganismos patógenos asociados al desarrollo de sepsis neonatal pueden ser bacterias, parásitos, virus u hongos, siendo las bacterias las más comunes. La diversidad de colonización de los neonatos que se encuentran en las unidades de los servicios de salud, puede incluir microorganismos altamente patógenos, los cuales, pueden dar origen a las infecciones graves, dependiendo de los procedimientos a los cuales son sometidos, del uso de terapia antibiótica y de la calidad de atención prestada desde el parto.<sup>14,15</sup>

Se ha observado que, dentro de los agentes causales de sepsis en neonatos pretérmino, predominan las gram negativas y los hongos. Por otro lado, dentro de los virus relacionados a sepsis neonatal, específicamente en la de inicio tardío, se encuentran el virus del herpes simple y enterovirus.<sup>16,17</sup>

En el caso de las bacterias, la tendencia ha ido cambiando con el tiempo. Por ejemplo, en un estudio retrospectivo realizado en la India, se concluyó que las bacterias gram negativas han desplazando a las gram positivas como agente causal de sepsis neonatal, siendo la India un país catalogado como de ingresos medios-bajos. Se observó en dicho estudio, que en años anteriores predominan las gram negativas, como *Klebsiella pneumoniae*, seguida del grupo de gram positivas, como *Estafilococos aureus*; en años actuales, los agentes causales más frecuentes fueron, en primer lugar, los *Estafilococos coagulasa negativo*, seguido de *Acinetobacter baumannii*.<sup>18</sup>

Al comparar entre países con categoría distinta según sus ingresos, se observan diferencias significativas respecto al agente causal de sepsis de inicio tardío. Esto concuerda con lo que reportan otros estudios respecto a que, en países de ingresos altos, las gram positivas son los microorganismos más frecuentes en sepsis de inicio tardío, mientras que, en países de medianos y bajos ingresos, predominan las gram negativas. China está catalogada como un país de medianos ingresos, en donde en estudios de cohorte se evidenciaron que los agentes etiológicos aislados con más frecuencia en sepsis de inicio tardío, en primer lugar, son la *Klebsiella pneumoniae*, seguido del *Estafilococo coagulasa negativo*, *Escherichia coli* y *Candida albicans*. Siendo las gram negativas las que abarcan la mayor proporción de los casos, al mismo tiempo se asociaron con una tasa de letalidad más alta y mayor probabilidad de requerir ventilación mecánica.<sup>16,19</sup> En comparación con Israel, un país de altos ingresos, se realizó un estudio de cohorte sobre los agentes etiológicos aislados en sepsis de inicio tardío, que señala que los *Estafilococos coagulasa negativo* representan más de la mitad de los casos, seguido de *Klebsiella pneumoniae* y *Estafilococo aureus*.<sup>16,20,21</sup>

Con respecto a estudios realizados en Latinoamérica, en Ecuador se reporta que el agente causal más frecuente de sepsis neonatal es el *Estafilococo coagulasa negativo*, seguido del *Escherichia coli* y *Estafilococo aureus*.<sup>22</sup> Resultados similares se presentaron en otro estudio realizado en Colombia, en donde se identificó principalmente el *Estafilococo coagulasa negativo*, seguido del *Estafilococo hominis*, y en tercer lugar el *Estafilococo aureus*.<sup>23</sup> En un estudio realizado en México, se identificó como agente causal de sepsis de inicio temprano, en primer lugar, la *Escherichia coli*, en segundo *Klebsiella pneumoniae*, seguido de *Enterobacter cloacae*, *Streptococo bovis* y *Streptococo pneumoniae*.<sup>24</sup> México es un país de medianos-altos ingresos, que a diferencia de los países de altos ingresos, las enterobacterias son las más frecuentes y los EGB poco frecuentes.<sup>14,25,26</sup> A pesar de que los organismos causales varían entre estudios, se pudo observar una tendencia en la mayoría de ellos. Es importante destacar el cambio de patógenos predominantes que se ha ido dando con el tiempo; probablemente se deba a la implementación de nuevas estrategias para prevenir infecciones, el aumento de la resistencia antimicrobiana y la posibilidad de emplear nuevos métodos para el aislamiento de patógenos en específico. Aunado a esto, han aumentado los procedimientos invasivos novedosos para tratar afecciones diferentes a la sepsis, lo cual, también aumenta el riesgo de infección por microorganismos nosocomiales.

## 1.4 Fisiopatología

El inicio de la sepsis está dado por una infección originada por cualquier microorganismo y su rápida multiplicación en el lugar de infección, provocando vasodilatación local como respuesta inmunológica por mediadores proinflamatorios, como factor de necrosis tisular, interleucinas -1, -6 y -8. Dicha vasodilatación permite la propagación subsecuente de los microorganismos al torrente sanguíneo, aunado a su capacidad de evadir el sistema inmune del huésped. Esto evoluciona a una respuesta inflamatoria sistémica por medio de mecanismos metabólicos e inmunológicos. Esta respuesta exagerada evoluciona progresivamente a disfunción celular y deterioro clínico del huésped. Además, las endotoxinas liberadas por el patógeno, producen coagulación intravascular diseminada, afectando la circulación microvascular, provocando hipoxia celular y alteración de las vías metabólicas. Finalmente, desencadenando las complicaciones de la sepsis, por la producción de radicales libres y enzimas proteolíticas que provocan lisis celular, causando daño tisular, así como disfunción miocárdica, renal, hepática y cerebral. <sup>17,27</sup>

## 1.5 Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas que se presentan en la sepsis neonatal, por lo general, son inespecíficos al inicio de la enfermedad y suelen avanzar rápidamente. En el caso de la sepsis de inicio temprano, puede presentarse algunas veces asintomática, por lo que la sospecha del diagnóstico se hace por medio del análisis de los factores de riesgo asociados al recién nacido, para lograr así el inicio de un tratamiento precoz, y no en la enfermedad en estados avanzados, en donde puede haber una repercusión neurológica irreversible. <sup>28</sup>

Dentro de los signos iniciales que presenta un recién nacido, se encuentran: fiebre o hipotermia (este último asociado más a recién nacidos pretérmino), dificultad respiratoria y aleteo nasal, rechazo al alimento, hipotonía, ictericia, distensión abdominal, piel marmórea, cianosis, palidez y bradicardia o taquicardia, entre otros síntomas de deterioro como se muestra en la tabla No.4 en Anexos. <sup>28,29</sup>

Dependiendo del período neonatal en que se presente la sepsis, así será el inicio de los signos y síntomas. Por ejemplo, en la de inicio temprano, éstos serán de forma abrupta, con deterioro clínico rápido, hasta llegar a la falla multisistémica. En cambio, en la de inicio tardío, las manifestaciones clínicas suelen presentarse inicialmente con rechazo al alimento, que evoluciona a somnolencia o, simplemente, a un aspecto de deterioro progresivo. <sup>28,29</sup>

## 1.6 Diagnóstico

Debido a la inespecificidad de las manifestaciones clínicas y al rápido deterioro del paciente, es necesario, en ocasiones, realizar un diagnóstico clínico para iniciar un tratamiento oportuno en aquellos pacientes con alta probabilidad de sepsis.<sup>29</sup> A pesar de esto, el diagnóstico clínico implica desventajas, como lo es la baja confiabilidad y la posible resistencia antibiótica por la necesidad de un tratamiento empírico; por tal razón, es necesario utilizar herramientas diagnósticas, como la historia clínica, el examen físico y las pruebas complementarias que sean aplicables, tanto en sepsis temprana como tardía.

### 1.6.1 Cultivos

Dentro de los cultivos, el *Gold Standard* para el diagnóstico es el hemocultivo que debe realizarse ante la sospecha de sepsis neonatal. En caso de ser de inicio temprano, se debe realizar, tanto central como periférico, y cultivo de líquido cefalorraquídeo. En la de inicio tardío, se incluirá además el urocultivo. Algunas de las desventajas del hemocultivo son, que se encuentra el tiempo mínimo de 48 a 72 horas para el resultado, lo cual, retrasa el inicio del tratamiento antibiótico. En gran parte de los casos, las muestras de sangre son insuficientes (< 1 ml), y el uso previo de antibióticos de forma empírica, tanto en la madre como en el neonato, da como resultados, falsos negativos.<sup>28,30</sup>

A pesar de que, los hemocultivos son el *Gold Standard* para el diagnóstico de sepsis neonatal de causa bacteriana, esta herramienta diagnóstica tiene múltiples inconvenientes. Si el nivel de bacteriemia es muy bajo, es posible que el patógeno no se logre identificar; aunque el paciente manifieste síntomas característicos de la patología, esto puede deberse a que esta prueba tiene una sensibilidad baja. Por otra parte, en la toma de la muestra puede haber factores, como no realizar una adecuada asepsia y antisepsia, y obtener una muestra contaminada. Además, de situaciones en las que se dificulta tomar una buena muestra debido al difícil acceso venoso, especialmente en neonatos de bajo peso, y como resultado, el cultivo no mostraría crecimiento.<sup>31</sup>

Asimismo, en ocasiones los patógenos son difíciles de identificar, debido a que el tratamiento antibiótico profiláctico es administrado antes de la toma de muestra para hemocultivo, haciendo que el cultivo no muestre crecimiento.<sup>31</sup>

## 1.6.2 Reactantes de fase aguda

Dentro de los reactantes de fase aguda en la sepsis neonatal, se puede observar la Proteína C reactiva (PCR) elevada (> 10 mg/L). Ante la presencia de una infección de origen bacteriano, sus valores inician a elevarse en las siguientes 4 a 6 horas del inicio de la infección, llegando a su valor máximo a las 48 horas. Sin embargo, en una revisión Cochrane reciente, concluyeron que múltiples factores de origen no infeccioso, pueden elevar los niveles de PCR en los neonatos, tales como parto vía vaginal; en especial, aquéllos en donde se utilizó instrumentación, sufrimiento fetal, aspiración de meconio y hemólisis, por lo que no existe un consenso sobre los valores que se deberían tomar como corte.<sup>32</sup> Este reactante de fase aguda por sí solo, tiene un 5 % de sensibilidad en sepsis neonatal temprana, y hasta 43 % en sepsis de inicio tardío. Por otra parte, si se muestran dos valores consecutivos de PCR en rangos normales, la sepsis de origen bacteriana, tanto de inicio temprano como tardío, no está presente, teniendo un alto valor predictivo negativo del 99 %.<sup>9,30</sup>

La procalcitonina (PCT), al igual que los demás reactantes de fase aguda, por sí solos, poseen poco valor predictivo positivo. En éste, se puede observar un pico fisiológico en las primeras 48 horas de vida, por lo que su especificidad para sepsis temprana es menor del 65 %. Sin embargo, para sepsis neonatal tardía, posee una alta sensibilidad y especificidad. Además, su sensibilidad es mayor que la PCR, especialmente en infecciones bacterianas sistémicas, al igual que en fúngicas y parasitarias; mas, no en aquéllas de origen vírico.<sup>30,33</sup>

La Interleucina-6 (IL6), considerada por algunos autores como marcador de infección precoz, tanto en sepsis temprana como tardía, se eleva en las primeras 2 a 4 horas del inicio de la infección, más rápido que la PCR, alcanzando sus máximos valores a las 6 u 8 horas. Sin embargo, posee una vida media corta que va, de 24 a 48 horas, por lo que, una vez iniciado el tratamiento, sus valores descienden. Por tal razón, posee una alta sensibilidad que va, desde el 87 al 100 %, y un valor predictivo negativo, de 93 al 100 %.<sup>12,17,33</sup> Estos reactantes de fase aguda, son de gran utilidad al momento de diagnosticar o descartar sepsis neonatal; pero, es conveniente comprender el mejor momento para poder emplearlos. Además, el uso seriado de éstos, ayuda a evaluar la progresión de la enfermedad y valorar la efectividad del tratamiento empleado, aun cuando se tenga un resultado de hemocultivo negativo desde un inicio.

## 1.6.3 Hemograma

El hemograma completo por sí solo tiene poca especificidad y sensibilidad para diagnóstico de sepsis; esto, debido a que en las primeras 6 horas de vida, los neutrófilos y

glóbulos blancos suelen elevarse fisiológicamente, por lo que es recomendable realizar un hemograma posterior a este tiempo y no en el momento del nacimiento. Sin embargo, su valor predictivo negativo es alto, ya que en ausencia de alteraciones del hemograma, es poco probable que exista septicemia o infección en el líquido cefalorraquídeo. <sup>26,32,34</sup>

Dentro del recuento diferencial de glóbulos blancos del hemograma, en procesos infecciosos sistémicos de origen bacteriano se puede observar, tanto leucopenia como leucocitosis. La neutropenia posee una mayor especificidad para sepsis neonatal, que un recuento elevado de neutrófilos, ya que pocos procesos relacionados con la sepsis neonatal, como la asfisia, enfermedad hemolítica o hipertensión materna durante el embarazo, producen neutropenia. Y ésta indica un mal pronóstico, debido al agotamiento de las reservas de neutrófilos en la médula ósea, mostrando un recuento total de neutrófilos en callado elevado. La trombocitopenia es muy frecuente; sin embargo, es muy inespecífica para el diagnóstico de sepsis neonatal. <sup>30,32,33</sup> En aquellos centros de atención de salud en los que los recursos son limitados, este tipo de estudios son los que se tiene a la mano, por lo que resulta importante conocer los elementos que nos podrían indicar el inicio de un proceso séptico en un recién nacido, así como aquéllos que podrían resultar alterados por procesos fisiológicos.

#### **1.6.4 Tratamiento**

El tratamiento en la sepsis neonatal está dirigido principalmente a la causa infecciosa como se muestra en la tabla No. 5 en Anexos, sin embargo, es necesario de igual forma, corregir y evitar la progresión de la disfunción orgánica asociada. Este tratamiento consiste en soporte respiratorio y circulatorio, así como corrección de alteraciones metabólicas y de temperatura. <sup>35</sup>

El tratamiento debe ser inmediato al momento de la sospecha de la patología; el tratamiento empírico debe iniciarse, basándose en el momento de presentación, de inicio temprano o tardío. Por tal motivo, el tratamiento empírico en sepsis de inicio temprano, incluye ampicilina y gentamicina para cubrir bacterias gram negativas y bacterias gram positivas. Algunos autores recomiendan sustituir gentamicina por amikacina para cubrir *Pseudomona*, o incluir una cefalosporina, si se sospecha de meningitis. Sin embargo, las cefalosporinas se asocian a mayor riesgo de *Cándida* y a resistencia antimicrobiana, tomando en cuenta el riesgo-beneficio al momento de iniciarlo como tratamiento empírico. <sup>17,34,35</sup>

Actualmente se recomienda el uso de antifúngicos como tratamiento empírico en sospecha de sepsis por *Cándida* o *Aspergillus*, principalmente en neonatos pretérmino, que son los que corren mayor riesgo. El tratamiento empírico recomendado consiste en desoxicolato de anfotericina B, para aquéllos de alto riesgo.<sup>34</sup> En caso de sospecha de inicio tardío, el tratamiento empírico va dirigido al *Estafilococo coagulasa negativo*; por tal motivo, las guías recomiendan el uso de vancomicina, por el aumento de la resistencia de dichos patógenos a las penicilinas, aunque varios estudios reportan un aumento de la resistencia a vancomicina.<sup>35,36</sup>

Una vez identificado el patógeno por medio de cultivo, es necesario iniciar el tratamiento dirigido al microorganismo aislado según su sensibilidad a los antimicrobianos. Las dosis administradas varían, basándose en la edad gestacional, edad neonatal y peso. El tiempo de tratamiento es en base a la evolución del neonato, que se evalúa mediante cultivos seriados negativos, normalización de los biomarcadores y la mejora clínica del paciente. Normalmente, esto se traduce a un mínimo de 7 días para infecciones del torrente sanguíneo, 14 días para meningitis por gram positivas y 21 días para meningitis por gram negativas.<sup>17,34,35</sup>

Existe discrepancias con respecto al manejo del tratamiento antibiótico empírico, principalmente porque, si se utilizan antibióticos de amplio espectro, cabe la posibilidad de que ocurra resistencia antimicrobiana. Es un problema complicado de resolver en regiones de escasos recursos que no tienen acceso a nuevos tratamientos antibióticos, y si se utilizan antibióticos de poca cobertura, el tratamiento podría ser ineficaz o resultando fracaso del tratamiento, donde aumenta el riesgo de complicaciones infecciosas y muerte.<sup>31</sup>

En conclusión, la sepsis neonatal es una de las primeras causas de morbimortalidad neonatal a nivel mundial, mostrando una incidencia notablemente mayor en los países catalogados como de bajos, medios-bajos, y medianos ingresos. A pesar de esto, la literatura y estudios científicos realizados referente a la epidemiología en dichos países, son escasos, por lo que se dificulta conocer la realidad en cuanto a este tema, en especial en Latino América. En general, se observó una relación en lo que respecta al agente etiológico y el tiempo de inicio de la sepsis. Las manifestaciones clínicas de la sepsis suelen ser inespecíficas en la mayoría de los casos, en donde la de inicio temprano suele tener una evolución súbita, mientras la de inicio tardío es de forma progresiva, comúnmente. A pesar de existir diversos métodos diagnósticos, no es suficiente ni recomendable basarse solamente en éstos, sino es necesario la valoración en conjunto del examen físico, la anamnesis, la clínica del paciente, los patógenos predominantes en la región y, en especial, los factores de riesgo, para poder realizar un diagnóstico certero y poder brindar un tratamiento dirigido y oportuno al paciente y evitar así la progresión de la enfermedad.<sup>1,2,7,10,28,29,30</sup>

# CAPÍTULO II. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A SEPSIS NEONATAL

## SUMARIO

- Factores de riesgo neonatales
- Factores de riesgo maternos y gestacionales

Los factores de riesgo asociados a sepsis neonatal se pueden dividir en maternos y neonatales, dentro de los cuales, existen subclasificaciones, como los factores demográficos, sociales, infecciosos y perinatales. El riesgo que representa para el neonato, cada uno de esos factores, es distinto, dependiendo si se asocia a sepsis de inicio temprano o tardío. Asimismo, la presencia de estos factores es irregular si se trata de países según su clasificación, como países de bajos, medianos y altos ingresos.

## 2.1 Factores de riesgo neonatales

### 2.1.1 Demográficos

### 2.1.2 Edad gestacional

Sin importar el cálculo de la edad gestacional en base a la escala de Capurro o fecha de última menstruación, existe una relación estadísticamente significativa entre la edad gestacional y la probabilidad de que el recién nacido muestre un hemocultivo positivo.<sup>37</sup>

Se ha demostrado que, por cada semana adicional de gestación, a partir de la semana 28 de edad gestacional, se puede reducir hasta un 20 % el riesgo de infección en el desarrollo de sepsis neonatal tardía.<sup>38</sup> Expuesto lo anterior, se ha evidenciado que los nacidos de 37 a 42 semanas de gestación, tienen hasta 5 veces menos probabilidad de desarrollar sepsis neonatal, en comparación con aquellos menores de 37 semanas de gestación. Además, aquellos que tienen 42 o más semanas de gestación, tienen 2.7 menos probabilidades de desarrollar sepsis neonatal que aquellos pretérmino.<sup>39</sup>

Los fetos y recién nacidos pretérmino poseen un sistema inmunitario poco desarrollado, por lo cual, son vulnerables a infecciones. Los fetos adquieren sus anticuerpos de la madre por vía transplacentaria, a partir de las 24 semanas de gestación, y la transferencia de inmunoglobulina G inicia a partir de las 32 semanas de gestación. Por otra parte, las barreras naturales, tanto la piel como las mucosas, se encuentran inmaduras. En las mucosas, la

inmunoglobulina A, un importante anticuerpo en la primera línea de defensa, se encuentra disminuida.<sup>39</sup> Por tal motivo, mientras menor sea la edad gestacional del neonato, menos desarrollado estará su sistema inmunitario y otros sistemas, lo que lo hace vulnerable a infecciones, con lo que podemos concluir que la prematurez es un factor de riesgo importante para el desarrollo de sepsis neonatal.

### **2.1.2.1 Peso al nacer**

Tanto la prematurez como el bajo peso al nacer, son factores de riesgo determinantes para la sepsis neonatal temprana en países de bajos, medianos y altos ingresos. En los estudios encontrados no se analizaron a ambos factores por separado; por lo tanto, los neonatos de bajo peso al nacer, asociados a sepsis, incluyen tanto a recién nacidos a término y prematuros, por lo que no se conoce con exactitud la independencia entre estos dos factores. El bajo peso al nacer se asocia, tanto a morbilidad como a mortalidad por sepsis neonatal temprana y tardía, debido a que el tiempo de hospitalización del recién nacido se prolonga, exponiéndolo de una u otra forma a fuentes de infección constantes.<sup>28,38</sup>

Se ha asociado hasta 6 veces más riesgo de desarrollar sepsis neonatal temprana en aquéllos con bajo peso al nacer (BPN) (< 2500 g) que en aquellos recién nacidos de adecuado peso para la edad gestacional.<sup>39</sup> Por otra parte, se ha evidenciado que el muy bajo peso al nacer (MBPN) (< 1500 g), tiene 3 veces mayor riesgo de desarrollar sepsis, tanto temprana como tardía, que aquellos mayores de 2500 g.<sup>40</sup> Comparando entre MBPN y los de extremadamente bajo peso al nacer (EBPN) (< 1000 g), se demostró que los EBPN tienen una incidencia más alta en sepsis y mayor probabilidad de tener un hemocultivo positivo.<sup>38</sup>

### **2.1.2.2 Sexo**

Si bien el sexo está relacionado con la predisposición a múltiples patologías, en el caso de la sepsis neonatal, ya sea de inicio temprano o tardío, diversos estudios han evidenciado que no existe una asociación estadísticamente significativa, mostrando una relación de masculino: femenino, de 1.1-1.5:1. Dicho resultado puede estar influenciado, debido a la alta relación en el sexo masculino, y que son más propensos de ser de bajo peso al nacer y pretérmino. El sexo masculino podría tener una desventaja, ya que sólo poseen un cromosoma X, en el cual, se encuentran los genes más importantes que participan en el sistema inmunitario, como los receptores tipo Toll. Por tal motivo, el sexo femenino al tener 2 cromosomas X, las hace tener un mejor sistema inmunitario al nacimiento.<sup>41-44</sup>

## **2.1.3 Perinatales**

### **2.1.3.1 Apgar**

El test de Apgar, al ser la primera evaluación rápida al primero y quinto minuto de vida, puede ser una herramienta útil y de gran importancia para predecir el desarrollo de sepsis neonatal. Una puntuación < 7 en el primer minuto, está asociada a 2 veces de mayor riesgo de sepsis que aquéllos con puntuación > 7.<sup>39,45</sup> Asimismo, cabe destacar que un recién nacido con Apgar < 7 puntos a los 5 minutos, tiene 4,55 veces más riesgo de sepsis de inicio temprano, que los neonatos con una puntuación > 7. Comparando, un valor < 7 puntos a los 5 minutos, representa un efecto significativamente mayor de riesgo para el desarrollo de sepsis neonatal temprana, que la puntuación de < 7 puntos al minuto.<sup>1,20,41,46</sup>

Se podría pensar que el riesgo es mayor, por la razón de que un neonato con una puntuación de Apgar menor a 7, necesitará procedimientos invasivos durante la reanimación, con lo cual, existe el riesgo de dañar la piel y mucosas; para luego, desarrollar un cuadro de sepsis, aumentando también el período de hospitalización. El llanto al nacer, una variable evaluada dentro del Apgar, se ha estudiado como factor de riesgo independiente para el desarrollo de sepsis, mostrando que aquéllos en los que se presente el llanto inmediatamente al nacer, tienen hasta un 99 % menos de probabilidad de sufrir de sepsis neonatal temprana, que los que no lo presentaron.<sup>39,41</sup>

### **2.1.3.2 Asfixia perinatal**

Dentro de los factores de riesgo descritos, que afectan directamente al sistema inmunológico del neonato, se encuentra la asfixia perinatal causada por el parto prolongado.<sup>47</sup> Esto, debido a que el período de estrés que ocurre en la asfixia, ocasiona el aumento de producción de neutrófilos, que en un neonato sin asfixia representa menos del 15 %, demostrando un notorio aumento los neutrófilos en cayado, con lo cual, se ve comprometido el sistema inmunitario inmaduro del neonato.<sup>48</sup>

Comparando entre los neonatos que sufrieron de asfixia neonatal y los que no, los que sí se presentó, mostró una probabilidad de hasta 3.5 veces más de desarrollar sepsis. De éstos, se atribuye mayor porcentaje (62 %) a sepsis de inicio temprano. Al igual que el Apgar < 7, la asfixia puede resultar en la necesidad de utilizar resucitación, lo cual, conlleva técnicas agresivas e intervenciones que pueden contribuir en la transmisión de infecciones, añadido a la depresión inmunológica que éste conlleva.<sup>49-51</sup>

### **2.1.3.3 Líquido amniótico**

Se ha evidenciado un alto riesgo para neonatos que han nacido con líquido amniótico con meconio, como aquéllos que han presentado líquido amniótico fétido o síndrome de aspiración de meconio.<sup>49</sup>

Se ha demostrado en diversos estudios, que los neonatos que presentan el líquido amniótico teñido de meconio, son de 3 a 4 veces más propensos a presentar sepsis neonatal de inicio temprano, que aquéllos con líquido amniótico claro.<sup>39,52</sup> Esto predispone al neonato a sufrir aspiración de meconio, afectando las vías aéreas inferiores y alvéolos, e incrementando la proliferación de microorganismos causantes de sepsis, y manifestarse ello como una sepsis de inicio tardío.

### **2.1.3.4 Complicaciones respiratorias**

Las principales complicaciones respiratorias que se ven asociadas a sepsis neonatal, son: el síndrome de distrés respiratorio (SDR) y el síndrome de aspiración de meconio. Estas dos, a la vez, se encuentran relacionadas con el uso de ventilación mecánica, que aumenta el riesgo de sepsis 4.9 veces más en comparación con los que no reciben ventilación mecánica, que, como procedimiento invasivo, el riesgo de infección siempre está presente. Esto podría deberse a un procedimiento no estéril o a un uso inadecuado de los ventiladores.<sup>46,51,53</sup> Un ejemplo de ello podría ser que, en un estudio de casos y controles, reportan que, de los casos de neonatos con sepsis, el 66 % había presentado SDR anteriormente, al mismo tiempo que el 74 % de los casos de sepsis necesitó ventilación mecánica.<sup>44</sup> Las complicaciones respiratorias se pueden asociar al desarrollo de sepsis, ya que, a la vez, se relacionan con otros factores, como la prematurez, bajo peso al nacer, puntuación de Apgar < 7, y requerir hospitalización en UCIN, por lo que el riesgo para sepsis puede aumentar, dependiendo del caso.

### **2.1.3.5 Ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos**

El ingreso de los neonatos a cuidados intensivos (UCIN), independiente de la causa del ingreso, es un factor determinante para el desarrollo de sepsis tardía, principalmente por ser una infección adquirida en hospital (nosocomial).<sup>34</sup>

Los neonatos ingresados a estos servicios, en su mayoría requieren el uso de dispositivos invasivos, como ventilación mecánica, alimentación parenteral, múltiples accesos venosos, ya sea centrales, umbilicales y/o periféricos, tratamiento farmacológico intravenoso, intervenciones quirúrgicas, estancia hospitalaria prolongada, y un manejo complejo de la unidad de cuidados intensivos. Siendo éstos los principales factores, contribuyen a la aparición de sepsis de inicio tardío. <sup>34,38</sup>

Al someter al neonato a procedimientos invasivos, se ha relacionado éste a infecciones por ciertos patógenos. Principalmente el uso de catéter venoso central, se asocia con estafilococos coagulasa negativos y otros microorganismos que colonizan la piel. Probablemente se deba a contaminación durante la colocación, manipulación, uso de soluciones o medicamentos y contaminación de la superficie que rodea el catéter. El uso prolongado por más de 15 días del catéter venoso central, aumenta el riesgo de sepsis. <sup>38</sup>

Por otra parte, el uso de antibióticos de amplio espectro más utilizado en UCIN, crea cambios en la flora microbiana del neonato, en especial en la intestinal, y favorece al crecimiento de cepas multidrogas resistentes, haciendo que otros microorganismos, como los hongos, causen infecciones oportunistas en neonatos. El principal hongo es la *Candida* spp. Estas infecciones fúngicas representan una alta mortalidad en estos pacientes, y su localización más frecuente es en el sistema digestivo. <sup>14,38</sup>

## **2.2 Factores de riesgo maternos y gestacionales**

### **2.2.1 Infecciones maternas**

#### **2.2.1.1 Ruptura prematura de membrana ovulares**

La ruptura prematura de membranas ovulares (RPMO) es la causa del 5-9 % de las complicaciones del embarazo, y del 40-50 % de los nacimientos pretérmino a nivel mundial. Ha mostrado una relación estadísticamente significativa para el desarrollo de sepsis neonatal, aumentando de manera directamente proporcional el riesgo con el tiempo de la RPMO, en el cual, se ha clasificado en > 18 horas y < 18 horas, especialmente en países en vías de desarrollo. <sup>44,46,54,55</sup>

La asociación entre la RPMO y sepsis neonatal, guarda relación por una infección ascendente del canal vaginal a las membranas, que, posteriormente, llega al líquido amniótico, causando corioamnionitis en gran parte de los casos. Además, el riesgo es aún mayor, si se le suma un parto prematuro. <sup>46,53</sup>

En países de ingresos altos, se ha visto que, tanto la RPMO (< 18 horas) como la RPMO prolongada (> 18 horas), han disminuido como factor de riesgo. Esto, debido a la profilaxis antibiótica intraparto, lo cual, reduce el riesgo de infección a un 2.6 %. Sin embargo, en países de ingresos medios-bajos y bajos, el riesgo de infección ha aumentado en un 17 %, lo cual, predispone al desarrollo de sepsis neonatal, específicamente la de inicio temprano.<sup>55-57</sup> La RPMO prolongada aumenta de 5 a 10 veces más el riesgo de sepsis neonatal, que aquellos embarazos con RPMO menor a 18 horas.<sup>41,52,57</sup> Aunque esto difiere con un estudio de casos y controles realizado en Bangladesh, un país de medianos-bajos ingresos, en donde menciona que la RPMO no representa mayor riesgo para el desarrollo de sepsis, y que esto probablemente se deba a que el estudio se hizo en un hospital de tercer nivel, y en éste brindan un buen manejo a los casos de RPMO.<sup>20</sup>

Dentro de los organismos más frecuentemente aislados en neonatos en cuyas madres presentaron RPMO prolongada, en países de ingresos medios y bajos, se encuentra, en primer lugar, la Klebsiella, seguido del Estreptococo del Grupo B, E. coli y Estafilococo aureus, con la diferencia que, en el primer lugar en Latino américa, se encuentra el Estafilococo epidermidis.<sup>14,58</sup> Se puede observar una relación importante entre los microorganismos aislados en RPMO prolongada y los microorganismos aislados más frecuentemente en la sepsis neonatal mencionados en el capítulo anterior, pudiendo ser éste, uno de los factores más importantes, asociados a sepsis neonatal en países de ingresos medios y bajos.

### **2.2.1.2 Corioamnionitis**

La corioamnionitis es una de las complicaciones más comunes del embarazo, dada por una infección e inflamación intrauterina ascendente, ya sea asociada a RPMO prolongada, o que éstas se encuentren intactas y a trabajo de parto prematuro. Esta infección ascendente llega al amnios de las membranas extraplacentarias y, finalmente, en estados más avanzados, al cordón umbilical del feto, resultando en una respuesta inflamatoria fetal, y representando un mayor riesgo de morbilidad infecciosa neonatal.<sup>59</sup>

La corioamnionitis, que en algunos casos suele ser asintomática, y el diagnóstico mediante signos clínicos suele ser impreciso, se asocia a un alto riesgo de complicaciones perinatales, como la neumonía, sepsis, convulsiones, síndrome de distrés respiratorio, y muerte perinatal en embarazos a término y pretérmino.<sup>60</sup>

En cambio, la corioamnionitis histológica, confirmada en tejido placentario, suele ser más precisa, en donde los patógenos aislados con más frecuencia son, el Ureaplasma parvum y Ureaplasma urealyticum; sin embargo, el diagnóstico patológico, no se encuentra disponible en

todos los centros de atención.<sup>17</sup> En específico, la corioamnionitis histológica se asocia a una probabilidad 2.6 veces mayor, de desarrollar sepsis de inicio temprano. Al estar asociada al síndrome de respuesta inflamatoria fetal, aumenta 5 veces más el riesgo de sepsis, incrementando 7 veces más el riesgo, si son pretérmino.<sup>61,62</sup>

### **2.2.1.3 Cultivo recto-vaginal de estreptococo grupo B**

El estreptococo del grupo B (EGB) es uno de los principales organismos causantes de sepsis neonatal temprana a nivel mundial. El principal factor de riesgo es la colonización de este grupo de patógenos en el tracto genital femenino, que, posteriormente, se transmite de forma vertical por secreciones vaginales o sangre materna, antes o durante el parto, en un 40-60 % de los casos. Se estima que la prevalencia de EGB en mujeres embarazadas, es del 17.6 %, y se desarrolla como sepsis neonatal en un 3 % de los embarazos, con un riesgo de letalidad neonatal del 5% en países de ingresos altos. Éste aumenta al 22 %, si son neonatos pretérmino.<sup>25,63,64</sup>

El tratamiento empírico como profilaxis generalizada, da origen a daño por la exposición, tanto materna como fetal, a antibióticos, y ha mostrado un incremento en la resistencia antibiótica en sepsis neonatal para los patógenos no EGB. Sin embargo, el uso de antibióticos profilácticos en gestantes con cultivos positivos para EGB, ha reducido notablemente la incidencia de sepsis neonatal, especialmente en países que han optado por implementar un tamizaje de cultivo para EGB recto-vaginal en gestantes, junto con el tratamiento profiláctico en los casos positivos.<sup>64,65</sup>

Para la prevención de sepsis neonatal de inicio temprano por EGB, pueden emplearse dos estrategias, la primera es el tamizaje para EGB en mujeres gestantes, y la segunda es basada en los factores de riesgo. La edad gestacional en la cual está recomendado el tamizaje, es entre las 35 y 37 semanas; sin embargo, en aquellos embarazos con riesgo de ser pretérmino, se recomienda realizarse antes. No se encontró evidencia clara sobre los factores de riesgo que predisponen a la colonización de EGB en mujeres embarazadas, aunque algunos hacen referencia de que tener antecedente de diabetes mellitus, consumo de tabaco, e hipertensión crónica, se puede asociar a mayores colonizaciones de EGB.<sup>64,66,67</sup>

Debido a que la mayoría de estudios realizados para la detección de EGB son en países de altos ingresos, existe poca información y estudios que describan la situación relacionada con la incidencia de infecciones, tanto maternas como neonatales por EGB en países de medianos y bajos ingresos. Según la OMS, la profilaxis antibiótica previene alrededor de 26 mil casos de sepsis de inicio temprano por EGB anualmente, la mayoría en países de altos ingresos.<sup>68</sup>

Sin embargo, esto puede deberse a que en los países de bajos ingresos, gran parte de los nacimientos se dan en el domicilio, y la capacidad para realizar tamizajes de colonización de EGB es limitada. <sup>68</sup> Como menciona Annea Seale, <sup>68</sup> a pesar de que se les brinde terapia antibiótica a todas las mujeres con cultivo positivo para EGB, la prevención sería limitada, ya que con ello sólo se previenen enfermedades de inicio temprano en neonatos, como la sepsis, pero no se previenen enfermedades por EGB que ocasionan muerte fetal o enfermedades de inicio tardío. Por tal motivo, la vacuna contra EGB sería de mayor beneficio como medida de prevención.

#### **2.2.1.4 Infecciones del tracto urinario**

Las infecciones del tracto urinario (ITUs) son las más comunes durante el embarazo, afectando hasta en un 8 % de las mujeres gestantes. Además, 25 % de las gestantes que presentan bacteriuria asintomática que no son tratadas, suelen complicarse a pielonefritis, lo que puede evolucionar en una septicemia materna y contribuir a una transmisión fetoplacentaria. Existe evidencia que muestra que las mujeres en países de bajos y medianos ingresos, tiene más probabilidad de sufrir ITUs y sus subsecuentes complicaciones durante el embarazo, que aquéllas en países de altos ingresos. <sup>69,70</sup>

Los neonatos nacidos de madres con antecedente de haber tenido ITUs en el período prenatal, específicamente en el tercer trimestre, tienen un riesgo de 3 a 5 veces más de desarrollar sepsis, tanto temprana como tardía. Dentro de los principales patógenos causantes de las ITUs, se encuentran las enterobacterias, en especial *E. coli* y *Klebsiella*. <sup>20,41,69–71</sup> Este tipo de infecciones pueden relacionarse a sepsis, debido a la contaminación del canal de parto por este tipo de bacterias, que posteriormente, si no se tratan a tiempo o se tratan parcialmente, suelen evolucionar a corioamnionitis, RPMO y/o parto prematuro. Como se mencionó anteriormente, estos patógenos también están asociados a RPMO, y son los que más frecuentemente se aíslan en los hemocultivos positivos para sepsis neonatal, con lo que se observa que existe una estrecha relación entre estas patologías y los agentes etiológicos de sepsis.

### **2.2.1.5 Fiebre intraparto**

La fiebre durante el parto es un signo común que ocurre hasta en un 30 % de los partos. Ésta puede ocurrir por diversas causas subyacentes, como la corioamnionitis, anestesia epidural, o una respuesta normal al estrés. Por otra parte, se ha evidenciado que, alrededor del 40 % de las mujeres que presenta fiebre intraparto, su causa no es por infección microbiana, lo que resalta el mal uso de los antibióticos frente a este signo.<sup>72</sup> Es importante enfatizar que la fiebre intraparto no suele relacionarse a infección de origen bacteriano en múltiples casos, por lo que el uso de terapia antibiótica en casos no infecciosos, tanto en la madre como en el neonato, puede contribuir a una resistencia posterior. Por ello, es necesario no utilizar factores de riesgo aislados, sino evaluar en conjunto la probabilidad de que el neonato desarrolle sepsis.

Los neonatos de madres que presentaron fiebre intraparto (> 38°C), tienen de 3.5 a 6 veces más probabilidad de desarrollar sepsis temprana; además, la presencia de fiebre entre las manifestaciones de la respuesta inflamatoria, aumenta el riesgo de colonización feto-neonatal por EGB.<sup>41,56,70</sup> Sin embargo, la fiebre intraparto es un factor de riesgo independiente a las infecciones maternas, como cuando se administra antibiótico profiláctico durante el parto.<sup>43</sup>

## **2.2.2 Parto**

### **2.2.2.1 Tipo de parto**

Existe una asociación entre el tipo de parto y la incidencia de sepsis neonatal, pues, se ha demostrado en estudios comparativos, que existe 1.78 veces mayor riesgo de desarrollo de sepsis neonatal en partos vaginales que por cesárea. Aunque, en otros estudios se encontró que los partos por cesárea, están más asociados al desarrollo de sepsis neonatal que los partos vaginales.<sup>45,46</sup> Los estudios no se contempló si fueron cesáreas de emergencia o electivas, pero existen datos que concluyeron que las cesáreas electivas tienen 86% menos probabilidad de desarrollar sepsis que aquéllas de emergencia.<sup>73</sup>

Se puede pensar que existe mayor relación entre los partos vaginales y la sepsis neonatal por el contacto directo con patógenos. La asociación al tipo de parto y al desarrollo de sepsis, es la posible contaminación directa, ya sea en el canal vaginal o que el neonato tenga contacto con las heces de la madre al momento del parto. Por otra parte, aunque existan normas estrictas de asepsia y antisepsia en los partos, siempre se corre el riesgo de contaminación de los instrumentos, u ocasionar alguna herida cortante al neonato, entre otras situaciones.<sup>17,20</sup>

En el caso de las cesáreas y la asociación que tiene con el desarrollo de sepsis neonatal, podría deberse a una estancia hospitalaria prolongada, por complicaciones perinatales, ocasionando que el neonato esté expuesto a patógenos nosocomiales.<sup>17,20</sup> Además, el inicio tardío de la lactancia materna, es otro factor asociado, ya que pierden los factores protectores del calostro al no iniciar la lactancia inmediatamente.

### **2.2.2.2 Lugar de parto**

Dentro de los posibles lugares de parto que se han estudiado en relación a sepsis neonatal, se encuentran partos en domicilios, hospitales y centros de salud, en donde el riesgo varía en cada uno, si se comparan entre sí, tanto para sepsis temprana como tardía.

El parto domiciliario se relaciona en mayor proporción a sepsis tardía, y en aquellos prematuros, la probabilidad es aún mayor. La práctica poco higiénica y que los instrumentos utilizados en su mayoría no son estériles, ponen en riesgo al neonato a diferentes fuentes de infección; esto, sin tener en cuenta la capacidad del personal que atendió el parto, en múltiples casos, comadronas, de evaluar al recién nacido y detectar los signos de alarma. Sin embargo, el riesgo de desarrollar sepsis es mayor, si el parto se resuelve en un lugar sin atención a la salud.<sup>20,37</sup>

Comparado con un parto domiciliario, los neonatos nacidos en un centro de salud tienen 4 veces más probabilidades de desarrollar sepsis temprana. Es posible que una de las principales razones por la que esto guarda relación, es por un trabajo de parto prolongado, ya que los partos domiciliarios que se complican, son referidos a un centro de salud.<sup>74</sup>

Por otra parte, los partos atendidos en centros de salud, tienen hasta 5 veces más de probabilidad, de desarrollar sepsis neonatal temprana, comparados con los partos en hospitales. Una de las posibles razones es debido a que, en los centros de salud, la evaluación basada en los factores de riesgo es deficiente, y existe menor posibilidad de tratar a las gestantes con antibióticos intraparto. Sin embargo, la sepsis de inicio tardío suele ser más común en partos hospitalarios, en comparación con los que fueron en centros de salud o domiciliarios; esto, debido a la exposición prolongada de neonatos sanos a un hacinamiento hospitalario y a microorganismos altamente patógenos por contaminación cruzada, especialmente en aquellos países catalogados como de bajos y medianos ingresos.<sup>41,74</sup>

## **2.2.3 Factores socioeconómicos**

### **2.2.3.1 Estatus socioeconómico**

La escolaridad o nivel educativo materno es un factor de riesgo aún no determinado, ya que algunos estudios muestran una asociación con sepsis neonatal, y en otros, la asociación no es estadísticamente significativa. Sin embargo, esta asociación puede deberse a que las madres con nivel educativo bajo o nulo, no tengan los suficientes conocimientos de prácticas de higiene y los cuidados que conlleva un recién nacido, que lo predispone a adquirir infecciones en la comunidad, que se desarrollen en sepsis de inicio tardío. Además, se debe tener en cuenta otros factores, como el acceso a servicios de salud y el acceso a tratamiento precoz para infecciones neonatales leves. <sup>45,75</sup>

Por otro lado, el hacinamiento en la vivienda es un factor de riesgo que se relaciona con múltiples enfermedades infecciosas, ya que estos hogares tienen escasez de recursos, las condiciones sanitarias no son adecuadas, lo cual, predispone a riesgos de infección y, posteriormente, sepsis de inicio tardío adquirido en la comunidad. <sup>53</sup>

El nivel de educación de la madre ha mostrado una relación inversamente proporcional con la morbimortalidad neonatal, sin importar su causa. Algunos autores concluyen que las madres cuyo nivel de educación es alto, disponen de mejor estatus económico, lo que implica mayor atención médica para el control del embarazo y el parto. Ello es importante para detectar señales de alerta, factores de riesgo y complicaciones durante el embarazo, que podrían desarrollar sepsis al recién nacido. <sup>45,75</sup>

### **2.2.3.2 Controles prenatales**

La cantidad de controles prenatales es el factor socioeconómico que ha mostrado ser estadísticamente más significativo. Esto, ya que su importancia radica en la identificación temprana de riesgos en el embarazo, prevención y tratamiento de enfermedades relacionadas con el embarazo, suplementación, educación y promoción de la salud. <sup>76</sup>

La OMS anteriormente en sus guías publicadas del 2007 al 2014, recomendaba como mínimo 4 controles prenatales; sin embargo, actualmente recomienda como mínimo 8 controles prenatales, para reducir así la mortalidad perinatal y otras complicaciones neonatales. <sup>76</sup>

Por otra parte, en múltiples estudios se ha evidenciado que tener menos de 6 controles prenatales, aumenta el riesgo de 1.96 a 3 veces más para el desarrollo de sepsis neonatal, que, en aquellos embarazos con más de 6 controles prenatales, por lo que su ausencia se traduce a un factor de riesgo significativamente mayor.<sup>75,77,78</sup> El riesgo de tener menos de 6 controles prenatales implica que, probablemente, la mujer gestante pudo cursar por alguna infección que no se detectó y, por ende, no se trató, en especial en el tercer trimestre.

## **2.2.4 Demográficos**

### **2.2.4.1 Edad materna**

Ambos extremos de la edad fértil en la mujer, de la madre, se encuentran relacionados con el riesgo de desarrollar sepsis en el neonato, en especial la de inicio temprano, mostrando una probabilidad de 2.7 veces más en aquellos neonatos con madres menores de 20 años y mayores de 35 años.<sup>75,79,80</sup> Al comparar entre grupos de edad, los neonatos de madres entre 21 a 30 años, tienen una probabilidad 1.95 menos de desarrollar sepsis, que con madres menores de 20 años. Las mujeres entre 30 y 40 años muestran 61 % menos de riesgo para el neonato, que aquellos con madres menores de 20 años. Por último, las madres mayores de 40 años representan un 52 % menos de riesgo para el neonato, que aquellas menores de 20 años.<sup>39</sup>

En conclusión, entre ambos extremos de edad, las menores de 20 años representan mayor riesgo significativo; sin embargo, no excluye que aquellas madres con más de 35-40 años representan un riesgo para el neonato; las causas pueden ser diversas, probablemente por el riesgo obstétrico que implica.

### **2.2.4.2 Paridad**

Los recién nacidos de madres primíparas tienen hasta 3.56 veces más riesgo de desarrollar sepsis neonatal en comparación con hijos de madres multíparas. Además, se destaca el hecho que, a mayor paridad, menor será la probabilidad de que los neonatos desarrollen sepsis. Esto puede deberse a la nula experiencia materna en la labor de parto, haciendo que éste se prolongue, exponiendo al feto por más tiempo a patógenos que hayan ascendido por el canal vaginal.<sup>39,45</sup>

Tal y como se ha venido discutiendo, los factores neonatales se asocian, en su mayoría, a sepsis de inicio tardío, y los factores maternos, a sepsis de inicio temprano. Esto, debido a que, dependiendo de la madurez del sistema inmune neonatal, que se verá influenciado por su peso al nacer y su edad gestacional, así será su respuesta frente a infecciones. En cambio, los maternos como las infecciones durante el embarazo o a finales de éste, exponen al neonato a patógenos durante su paso por el canal de parto. Y, por último, los sociodemográficos maternos, dependen mayormente de los indicadores de cada país en cuanto a la educación, salud y economía de la población.

# **CAPÍTULO III. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MORBIMORTALIDAD NEONATAL POR SEPSIS EN GUATEMALA**

## **SUMARIO**

- **Situación actual relacionada a sepsis neonatal en Guatemala**
- **Factores de riesgo asociados a morbilidad neonatal por sepsis en Guatemala**
- **Medidas para la prevención y control de sepsis neonatal en Guatemala**

La situación actual de Guatemala, evidenciada en las estadísticas nacionales publicadas por distintas organizaciones e instituciones públicas, refleja datos como la alta tasa de mortalidad neonatal, el alto porcentaje de neonatos con bajo peso al nacer, malos indicadores sociodemográficos, entre otros, que resultan ser inquietantes con respecto a los factores de riesgo descritos anteriormente, mostrando ser la causa a la problemática de sepsis neonatal en Guatemala.

### **3.1 Situación actual relacionado a sepsis neonatal en Guatemala**

Según los valores del Grupo Interinstitucional para la Estimación de la Mortalidad en la Niñez (IGME) del año 2020 y el Banco Mundial, en los indicadores de desarrollo mundial, Guatemala posee una tasa de mortalidad neonatal de 12 por cada 1000 nacidos vivos, y está catalogada como un país de economía media alta, respectivamente.<sup>4,5</sup>

A pesar de que Guatemala es un país catalogado como de ingresos medianos altos y con la economía más grande de Centroamérica, su estatus económico no se ha reflejado en la cobertura básica en temas de educación, salud y accesibilidad al agua.<sup>81</sup> Esto representa que su situación en salud, en este caso, la morbilidad neonatal, sea similar a un país de medianos o bajos ingresos.

Según informes realizados por el INE de Guatemala durante el año 2018, las principales causas de mortalidad neonatal se relacionan a sepsis, a complicaciones asociadas al parto, a malformaciones congénitas y a la prematurez y bajo peso al nacer. Éstas tienen correlación con las causas de muerte en recién nacidos, presentados por la OMS a nivel mundial para el año 2019. Asimismo, se muestra que los departamentos donde mayormente ocurrieron muertes neonatales según INE en el año 2018, fueron: Guatemala 933 (29.13 %), Alta Verapaz 476 (14.87 %), Chimaltenango 234 (7.31 %), Quetzaltenango 233 (7.28 %), Huehuetenango 175 (5.47%), Quiché 150 (4.68 %) y San Marcos 149 (4.65 %). Esto puede guardar correlación, en que en la

mayoría de estos departamentos existen índices de pobreza y exclusión, que se traduce en inequidad en salud. Por otra parte, en lo que corresponde al departamento de Guatemala, se debe tomar en cuenta la ubicación de la mayoría de hospitales de referencia de casos a nivel nacional.<sup>3-6</sup>

A pesar de las intervenciones en la atención neonatal y pediátrica, la mortalidad por sepsis grave es de 11 % en países de ingresos altos. Según la OMS, en el año 2016, el 46 % de las muertes en niños menores de 5 años era en neonatos, y de éstos, el 7 %, su causa era por sepsis neonatal.<sup>5</sup> En Guatemala, en el mismo año se reportó una tasa de mortalidad neonatal de 10.1 por cada 1000 nacidos vivos, según estadísticas publicadas por el Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, MSPAS, en el boletín SEMEPI No.49, correspondiente al año 2019. Y a nivel nacional, la sepsis bacteriana del recién nacido ocupa el décimo lugar como causas de muerte neonatal inmediata, el tercer lugar como causas de muerte neonatal temprana, y el segundo lugar como causas de muerte neonatal tardía.<sup>5</sup> Para dichas cifras se debe tener en cuenta que, dentro de los diagnósticos descritos en las causas de defunción neonatal, se clasifica comúnmente por tipo de infección, en lugar del término de “sepsis”, que normalmente es el fin común a la disfunción orgánica y muerte en la mayoría de las enfermedades infecciosas. Esto puede afectar estadísticamente a la mayoría de países, incluida Guatemala, ya que la incidencia de enfermedades, como la diarrea, infecciones de vías respiratorias bajas y meningitis, en países de medianos y bajos ingresos es alta.

### **3.2 Factores de riesgo asociados a morbilidad neonatal por sepsis en Guatemala**

A pesar de que existen estrategias para la prevención de la mortalidad neonatal por ser parte de los objetivos de desarrollo sostenible, la mortalidad en neonatos por sepsis sigue siendo alta en Guatemala. Por tal motivo, se identificaron los factores de riesgo asociados a morbilidad neonatal por sepsis con relación a la situación actual en Guatemala, como país de medianos ingresos, correspondiente a la situación en salud.

### **3.2.1 Factores neonatales**

Según el INE de Guatemala, para el año 2010 el porcentaje de bajo peso al nacer fue de 10.1 %, en el 2015 de 12.6 %, y para el 2019, 13.4 %. <sup>82</sup> Además, en los países de bajos y medianos ingresos, entre ellos Guatemala, la asfixia perinatal alcanza tasas de prevalencia de 6,1 por cada 1000 nacidos vivos, y se ha relacionado generalmente a la deficiencia de controles prenatales, factores socioeconómicos desfavorables y factores culturales. <sup>83</sup>

El distrés respiratorio, la prematurez/ bajo peso al nacer, la asfixia perinatal, y el síndrome de aspiración de meconio, se encuentran en la primera, cuarta, quinta y sexta causas de muerte inmediata neonatal más frecuentes en Guatemala para el año 2019, respectivamente. <sup>6</sup> A pesar de que no se encontró estudios específicamente en Guatemala relacionados con factores neonatales que se asocian a morbilidad por sepsis, existen datos a nivel nacional, como el porcentaje de neonatos con bajo peso al nacer, que ha ido aumentando desde la última década, y junto a los demás factores mencionados, nos orientan a pensar que la prevalencia de estos factores es alta, implicando un mayor riesgo para el desarrollo de sepsis neonatal.

### **3.2.2 Factores maternos**

La atención de partos en diferentes países catalogados como de altos ingresos, en general, son enfocados a los domicilios y centros de atención primarios, siempre y cuando el embarazo no sea de alto riesgo obstétrico, en donde se muestra una preferencia por matronas (comadronas) y médicos generales con diplomado en obstetricia, para la atención del parto domiciliario. Estos países cuentan con programas y estrategias enfocadas a las comadronas, para el desarrollo de competencias y su autonomía. Estos programas de atención materna se relacionan a cifras menores de altas hospitalarias por parto eutócico simple en estos países, los cuales, suelen resolverse en niveles menores de atención. <sup>84</sup>

Según el INE de Guatemala en sus Estadísticas vitales del año 2020, de los 341 mil nacimientos a nivel nacional, el 36.8 % fue atendido en un hospital público, el 27.6 % en el domicilio y el 10.9 % en un centro de salud; el resto de nacimientos se distribuyen entre vía pública, hospitales privados y semiprivados. <sup>85</sup> Como se mencionó anteriormente, los partos atendidos en hospitales y domicilios representan un mayor riesgo para el desarrollo de sepsis neonatal tardía. Juntos muestran más de la mitad de los nacimientos dentro de las estadísticas de Guatemala, lo cual, puede relacionarse con la mayor incidencia de sepsis tardía en Guatemala. No obstante, las posibles razones por las cuales es más común en estos lugares, descritas

previamente, son modificables o prevenibles en su mayoría. Esto refleja la importancia de enfatizar el cuidado en niveles de atención secundarios y primarios, ya que, al resolver los embarazos sin riesgos obstétricos en estos niveles de atención, se reducirían las cifras de partos eutócicos simples hospitalarios, en donde el riesgo de sepsis de inicio tardío es mayor.

### **3.2.2.1 Socioeconómicos y demográficos maternos**

En Guatemala, según el Observatorio en Salud Sexual y Reproductiva (OSAR) en el Registro Nacional de las Personas (RENAP) de Guatemala, en el año 2021 se reportó un total de 72 077 nacimientos de madres menores de 20 años. Asimismo, el OSAR anota que el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) de Guatemala, para el mismo año reportó 97 478 nacimientos de madres entre 15-19 años, lo cual, incluye aquéllos que murieron al nacer, los que no fueron inscritos en el RENAP por diversos motivos.<sup>86</sup> Guatemala tiene una alta tasa de embarazo en la adolescencia y, como se describió en el capítulo previo, las gestantes menores de 20 años representan mayor riesgo significativo de tener hijos que desarrollen sepsis neonatal. Este factor de riesgo unido a la paridad, que, en el caso de las adolescentes, la mayoría son primíparas, conlleva un riesgo mayor de hasta seis veces más para que el neonato sufra de sepsis de inicio temprano. Esto puede deberse a la nula experiencia materna en la labor de parto, haciendo que éste se prolongue, exponiendo al feto por más tiempo a patógenos que hayan ascendido o estén presentes en el canal vaginal.

Por otra parte, según el INE de Guatemala en la Encuesta Nacional de Empleo e Ingresos (ENEI) en el año 2019, el promedio salarial de la población de mujeres entre los 15-29 años, era de Q.1795.00. Además, para el año 2020, según el INE en sus Estadísticas vitales, hubo 61 988 nacimientos de mujeres entre 10-20 años, de los cuales, 30 814 fueron de madres sin escolaridad o solamente nivel primario, y alrededor de 14 mil no sobrepasan el nivel diversificado.<sup>85,87</sup> Por otro lado, el MSPAS en la Memoria de Labores del año 2019, reporta que a nivel nacional se brindó primer control prenatal a un total de 322 356 embarazadas, de las cuales, tan sólo 96 273 llegó a su cuarto control prenatal.<sup>88</sup> Esto pone en evidencia la cantidad de embarazos en la niñez y adolescencia que, junto con la situación económica promedio de este rango de edad, son factores que influyen de manera indirecta con la probabilidad de aparición de sepsis en el período neonatal. Como se mencionó anteriormente, las madres con nivel educativo bajo o nulo, probablemente no tengan los suficientes conocimientos de prácticas de higiene, los cuidados que conlleva un recién nacido, la importancia de los controles prenatales y la suplementación. Además, el acceso a servicios de salud y la disponibilidad a tratamiento precoz para infecciones maternas y neonatales leves que puedan llegar a complicarse, se ven influenciados por la disposición económica de la madre ante este tipo de situaciones.

### 3.3 Medidas para la prevención y control de sepsis neonatal en Guatemala

La OMS establece que se podría prevenir hasta en un 84 % las muertes neonatales por sepsis, al mejorar el saneamiento, la calidad y la disponibilidad del agua. Las medidas tomadas para la prevención y control de las infecciones, como una higiene de manos adecuada, pueden prevenir la septicemia, y así, reducir la mortalidad, pero para lograrlo se debe implementar un diagnóstico temprano, atención clínica adecuada, acceso a vacunas y medicamentos seguros y accesibles.<sup>7</sup> Gran parte de las estrategias en la prevención de muerte neonatal se encuentra en el Plan nacional para la reducción de muerte materna y neonatal; dentro de sus objetivos, se destaca el mejoramiento de la atención materna y neonatal.<sup>89</sup>

En primer lugar, es importante resaltar la necesidad de mejorar la calidad y cantidad de los controles prenatales (mayor de 6 controles según estudios y mayor de 8 según la OMS) en todos los niveles de atención, y optimizar los programas relacionados con la salud y educación de la población, para poder así prevenir complicaciones materno fetales y reducir la morbimortalidad por sepsis neonatal. Ello, por medio de identificación de factores de riesgo maternos modificables y tratables durante los controles prenatales, como las ITUs o colonización recto-vaginal por EGB.

En las normas de atención utilizadas dentro de los niveles primarios, se menciona que los controles prenatales deben realizarse cada 30 días a partir de la captación (1er control prenatal) de mujeres embarazadas, y a partir de la semana 35 deben ser cada 15 días hasta el momento del parto. Sin embargo, estas normas no se cumplen del todo, debido a la inaccesibilidad de los servicios de atención primaria, a la falta de personal médico en dichos lugares, a la falta de interés o educación por parte de las mujeres gestantes sobre la importancia del control prenatal, y a las limitaciones económicas maternas para la realización de estudios de tamizaje y ultrasonidos obstétricos.<sup>76,90</sup>

En segundo lugar, una forma de prevenir la sepsis de inicio tardío, es a través del enfoque a la calidad de atención durante el parto, en especial domiciliarios, y de niveles de atención primarios y secundarios, con el fin de lograr que sean lugares de resolución con el menor riesgo posible. En relación a esto, en Guatemala se realizó un estudio relacionado con los conocimientos sobre la atención del parto limpio y seguro que poseen las comadronas tradicionales, específicamente en el municipio de Santa Cruz, Alta Verapaz. Evidenció que, de las 63 comadronas encuestadas, solamente el 75 % presentaba maletín con equipo para atender partos; de este porcentaje, solamente el 30 % poseía equipo de parto, el 5 % jabón/gel antibacterial, y el 10 % perilla de goma, concluyendo que ninguna poseía el equipo completo.<sup>91</sup>

Además, el porcentaje de las comadronas que conocían las señales de peligro durante el parto, como la fiebre (71 %), el parto de más de 12 horas (40 %) y la dificultad respiratoria (21 %), era escaso, concluyendo entonces con ello que su conocimiento es limitado. <sup>91</sup>

Por último, la realización de tamizajes recto-vaginal para colonización de EGB en mujeres gestantes entre las 35-37 semanas de gestación, ha demostrado notablemente la disminución de sepsis neonatal causada por este patógeno, al emplear profilaxis antibiótica intraparto a la madre gestante según los criterios establecidos. <sup>56</sup>

La situación actual de Guatemala en cuanto a las estadísticas expuestas, refleja que la circunstancias en las que se encuentra la población en temas de salud no concuerdan con un país con ingresos medios altos, por las acciones y medidas contra la sepsis neonatal que deberían reforzarse. Estos datos indican que la atención a las mujeres gestantes es deficiente en el país, lo que se refleja en un riesgo posterior al neonato. El factor que más resaltó es el factor de los controles prenatales, el cual, influye en los otros factores maternos, por la detección de enfermedades durante el embarazo. Además, los indicadores socioeconómicos de la población gestante repercuten en las estadísticas asociadas a la morbilidad neonatal.

## CAPÍTULO IV. ANÁLISIS

La sepsis neonatal representa una problemática a nivel mundial. A pesar de que la incidencia ha ido descendiendo globalmente, los datos en algunos países siguen mostrándose altos, y Guatemala no es la excepción. Dentro de los datos epidemiológicos, cabe resaltar que la mayoría de estudios relacionados con sepsis neonatal y los factores de riesgo asociados, provienen de países de altos ingresos. Sin embargo, en los estudios que se desarrollaron en países de medianos y bajos, se mostraron incidencias más altas, al igual que la tasa de mortalidad por sepsis neonatal. Esto demuestra que existen factores que influyen más en ciertos países con ciertas características económicas, sociales y de salud. Además, el hecho de que se han identificado patógenos que predominan en ciertas regiones, debería ser una orientación para lograr disminuir las cifras de sepsis neonatal en los países, por el hecho de que se puede brindar un tratamiento profiláctico dirigido. Es por esto que es necesario realizar estudios en cada país, incluidos aquellos de ingresos medianos y bajos, para lograr establecer la distribución y frecuencia de los patógenos, y no basarse en resultados de países con diferentes factores que influyen y predisponen en el desarrollo de sepsis. <sup>1,2,7,9,12</sup>

Dentro de los métodos diagnósticos, el más funcional fue el hemocultivo Gold Standard para la sepsis en la mayoría de estudios de casos y controles revisados. Fue bajo el porcentaje de pruebas realizadas, en donde se logró aislar el microorganismo causal. Sin embargo, los pacientes presentaban reactantes de fase aguda alterados, signos y síntomas característicos de la enfermedad y/o factores de riesgo, con los cuales, se logró establecer un diagnóstico sin necesidad de tener un microorganismo aislado. Esto muestra la importancia de no depender del resultado del hemocultivo en el momento del tratamiento, ya que en diversas ocasiones se espera para iniciar con el tratamiento y éste resulta negativo o contaminado. Lo expuesto anteriormente, depende de igual forma de la capacidad del personal de salud de detectar los síntomas y signos sutiles o a aquellos neonatos asintomáticos, pero con factores de riesgo presentes. Junto con esto, cabe mencionar que la OMS reporta que, de 66 países, se obtuvo una media de resistencia ante las cefalosporinas de tercera generación por *Klebsiella pneumoniae* de 57.6 %. Y de 12 países, de éstos reportan resistencias que van desde el 80 % hasta el 100 %, lo que destaca lo sustancial de conocer en cada país la situación con respecto a la resistencia microbiana, más cuando se tiene una cultura de utilizar antibióticos de forma automedicada en los recién nacidos por parte de las madres, ya que esto conduce a un fracaso del tratamiento, aumentando el riesgo de complicaciones y muerte. <sup>18,28,30,34</sup>

Por lo tanto, se resalta lo fundamental que es para el personal de salud, conocer a profundidad el riesgo que conlleva el que un recién nacido tenga factores de riesgo presentes. Esto se logra al analizar por individual cada factor, tanto neonatal como materno, en especial si no se conoce la prevalencia de dichos factores en el país. De los factores demográficos neonatales, la edad gestacional mostró ser el más importante, puesto que los prematuros son más vulnerables, debido a la inmadurez de varios sistemas, como el respiratorio, digestivo, nervioso y, en especial, el inmunológico, además de que requieren de hospitalización prolongada en una unidad de cuidados intensivos. Además, existe una relación muy estrecha entre la prematuridad y el bajo peso al nacer, que, normalmente, se presentan en conjunto. Sin embargo, este último puede ser monitorizado durante el embarazo por medio de ultrasonidos obstétricos, los cuales, no son accesibles económicamente a toda la población. También, por medio de la altura uterina en los controles prenatales, que no se les presta importancia por parte de las madres, como se expuso anteriormente, y como resultado no se conozca el peso del feto al final de la gestación. En cuanto a los nacidos postérmino, si bien tienen menor riesgo que los prematuros, porque poseen una mayor madurez de su organismo, hay que tomar en cuenta que se asocian a presentar líquido amniótico con meconio, lo cual, los predispone de otra manera a desarrollar sepsis. <sup>38,39,40,41,44,45,46,47</sup>

Por otro lado, al momento de evaluar los factores perinatales, es importante tener en cuenta qué factores maternos se tiene previo al parto, ya que, en base a esto, el Apgar puede ser un factor determinante para el riesgo de sepsis, en especial el evaluado a los cinco minutos del nacimiento, ya que éste nos da una orientación de la necesidad de reanimación del neonato. El Apgar < 7, junto con la asfixia perinatal, síndrome de aspiración de meconio, y las complicaciones respiratorias, tiene un fin en común, que es el ingreso a unidad de cuidados intensivos, por la necesidad de un tratamiento especializado junto con procedimientos intensivos. Estas áreas suelen tener pacientes críticos y con patologías difíciles de resolver, y en varias ocasiones, se presenta hacinamiento en dichas unidades, más en los hospitales públicos de países de ingresos medios y bajos. Junto con esto, se añade el riesgo de contaminación cruzada, lo que en conjunto resulta en un gran riesgo para el neonato, de adquirir una infección sistémica de inicio tardío. Dentro de los aspectos valorados, el llanto al nacer, que forma parte de la evaluación de la respiración, se considera el más influyente para sepsis, sin subestimar los demás, ya que, al no presentar un llanto vigoroso, es muy probable que el sistema respiratorio esté comprometido, asociándose así a complicaciones que necesiten de igual forma, terapia intensiva. <sup>39,45,49,50,52,53,55</sup>

En cuanto a los factores maternos y gestacionales, en específico las infecciones maternas, llama la atención la colonización recto-vaginal por EGB, el cual, es un problema de salud pública en la mayoría de países de altos ingresos. En los de bajos y medianos ingresos se tiene poca información en cuanto a la prevalencia. En los países de altos ingresos, se encuentran diversos estudios y planes implementados en cuanto a las ventajas del tratamiento y detección oportuna de este patógeno, lo cual, ha ayudado a reducir las cifras de morbilidad de sepsis neonatal por EGB en dichos países. Sin embargo, no es el caso en los países de medianos y bajos ingresos, en donde los datos acerca de la tasa de morbilidad de sepsis neonatal por EGB, son limitados, y no se aplican programas de tamizaje para dicho patógeno, incluida Guatemala. En las Normas de Atención en Salud integral para primero y segundo nivel 2018 de Guatemala, no se tiene en cuenta el tamizaje para EGB dentro de los laboratorios que se recomienda realizar durante la gestación, lo que podría estar relacionado con el alto número de incidencia en sepsis de inicio tardío más que la de inicio temprano. <sup>6,7,9,11,63,64,65</sup>

De igual forma, en las infecciones del tracto urinario se conoce la alta incidencia durante el embarazo a nivel mundial. Sin embargo, en países de ingresos bajos y medios, como Guatemala en temas de salud, en diversas ocasiones, en los niveles de atención primaria no se cuenta con pruebas rápidas de orina (tiras reactivas) para lograr hacer un diagnóstico oportuno. Además, cuando en ocasiones los síntomas persisten y es necesario hacer un urocultivo con antibiograma, es casi inaccesible para las pacientes gestantes en áreas rurales, y más, si son de bajos recursos económicos. <sup>54,55,69</sup>

Por tal motivo, es preciso mencionar la importancia de detectar las infecciones maternas, principalmente en el tercer trimestre, lo que se asocia a RPMO, corioamnionitis y, en alto porcentaje, a trabajo de parto pretérmino. Esto se resume en tener controles prenatales de buena calidad y frecuentes, como establece la OMS. Ello ayuda a la detección de patologías que puedan resultar en repercusiones fetales, como infecciones urinarias, infecciones vaginales, trastornos hipertensivos y trastornos metabólicos, además de proveer suplementación en el embarazo. Esto último especialmente en regiones con índices sociodemográficos bajos, a nivel de atención primario o secundario. <sup>54,55,69</sup>

De los factores relacionados con el parto, el lugar del parto es el que ha demostrado mayor asociación para sepsis neonatal. A pesar de que cada sitio en donde puede llevarse a cabo el parto tenga sus riesgos, ya sea domiciliario, centros de salud u hospitalario, es importante mencionar que son elementos que pueden modificarse y mejorar, para reducir así al mínimo el riesgo de una infección neonatal. Algunos de éstos podrían ser: proporcionar a las comadronas

el equipo necesario y adecuado para la atención de partos domiciliarios, resolver la mayor parte de partos sin riesgo obstétrico en niveles de atención secundarios, ya que se ha visto en Guatemala un alto porcentaje de nacimientos en hospitales, esto, con el fin de reducir la exposición innecesaria del neonato a agentes nosocomiales.<sup>74,76</sup>

Las estadísticas de Guatemala con respecto a los factores demográficos maternos son las más preocupantes, ya que, como se mencionó anteriormente, gran parte de los embarazos en Guatemala se dan en menores de 20 años, de las cuales, los datos sobre educación, de igual forma, son alarmantes. Por lo tanto, el riesgo dado por estos factores está presente en una gran cantidad de embarazos, a lo largo de todo el país, en especial en las áreas rurales, en donde la tasa de educación es baja y los índices de embarazos en menores de 20 años es alto.<sup>85</sup>

Relacionado con esto, en el caso del departamento de Alta Verapaz, en Guatemala, el cual ocupó el segundo lugar con mayor número de muertes neonatales reportadas para el año 2019, un factor que no se ha tomado en cuenta en los estudios realizados es la relación de enfermedades infecciosas neonatales con el acceso a los servicios básicos, como lo es el agua potable. En varias áreas rurales no se cuenta con dichos servicios, a pesar de ser parte de los ODS (ODS 6), siendo esta carencia una fuente de transmisión de enfermedades infecciosas, tanto en el periodo neonatal como en la gestación. Agregado a esto, la situación con respecto al hacinamiento en el hogar y la falta de medidas higiénicas por falta de conocimiento, hace al factor socioeconómico un punto vulnerable y de interés para poder reducir la morbilidad neonatal por sepsis en Guatemala.<sup>91</sup>

## CONCLUSIONES

Según la epidemiología, la incidencia de sepsis neonatal varía, dependiendo de si se trata de países de ingresos bajos y medianos o de altos ingresos, mostrándose mayor en los primeros. Asimismo, se hace notoria su distribución. Dependiendo del patógena causal, se concluyó que en países de bajos y medianos ingresos predominan las bacterias gram negativas, contrario a los países de altos ingresos. La identificación del agente causal o la utilización de exámenes de laboratorio no siempre están disponibles o no se realizan en el tiempo estipulado, por lo que es necesario valorar los factores de riesgo descritos, tomando en cuenta que, a pesar de que Guatemala está catalogada como un país de ingreso medio alto, su situación en salud en cuanto a la morbilidad neonatal, es similar a un país de medianos o bajos ingresos.

Dentro de los factores de riesgo asociados a morbilidad neonatal por sepsis, se encuentran primeramente los factores sociodemográficos maternos. Estos factores en específico, se asocian indirectamente a ambos tipos de sepsis neonatal, tanto temprana como tardía, en países de medianos y bajos ingresos. Son éstos, la edad materna (menores de 20 años), el nivel de educación bajo, la paridad (primíparas), el estatus económico bajo, los controles prenatales (menores a 4 controles), los partos hospitalarios por la exposición a patógenos nosocomiales, y los partos domiciliarios por deficiencias en el equipo y conocimiento en la atención al parto. En cuanto a sepsis en países de altos ingresos, se encontró que los factores maternos que se asocian son, RPMO (>18 horas), corioamnionitis, cultivo recto-vaginal del estreptococo del grupo B positivo, y fiebre intraparto (>38° C).

Los factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana son más; sin embargo, Guatemala posee datos preocupantes en aquellos factores que presentan riesgo para sepsis de inicio tardío, como lo son, la atención de partos domiciliarios en condiciones inadecuadas, el alto índice de partos hospitalarios probablemente sin riesgo obstétrico, y la deficiencia en la cantidad de los controles prenatales (3 en total). Ello puede explicar por qué Guatemala posee una alta tasa de mortalidad en el período neonatal tardío, mientras que, en otros países, la sepsis de inicio temprano es la más prevalente.

## RECOMENDACIONES

Realizar un estudio de campo, tipo observacional descriptivo o analítico, dirigido a diferentes hospitales de Guatemala, específicamente en casos de neonatos catalogados con sepsis, para relacionar estadísticamente los factores identificados en esta monografía y la situación actual del país.

Realizar estudios relacionados con la prevalencia de *Estreptococo del grupo B* recto-vaginal en las mujeres gestantes en Guatemala, para poder así establecer su importancia en el desarrollo de sepsis neonatal, y así, evaluar la factibilidad de solicitar cultivo recto-vaginal de EGB, como tamizaje en el control prenatal, e implementarlo para prevención por medio del uso de profilaxis antibiótica materna solamente en aquéllas con criterios.

Llevar a cabo estudios en Guatemala, que evalúen la calidad y cantidad de controles prenatales en los niveles de atención primarios y los modelos de atención materna por parte de las comadronas para el parto domiciliario, ya que estos factores fueron los que se asociaron con mayor importancia dentro de los factores sociodemográficos maternos, y con mayor deficiencia en salud en el país, según datos estadísticos del mismo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alemu M, Ayana M, Abiy H, Minuye B, Alebachew W, Endalamaw A. Determinants of neonatal sepsis among neonates in the northwest part of Ethiopia: case-control study. *Ital J Pediatr* [en línea]. 2019 Nov 28 [citado 28 Jun 2022];45(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31779698/>
2. Yismaw AE, Abebil TY, Biweta MA, Araya BM. Proportion of neonatal sepsis and determinant factors among neonates admitted in University of Gondar comprehensive specialized hospital neonatal intensive care unit Northwest Ethiopia 2017. *BMC Res Notes* [en línea]. 2019 Ago [citado 28 Jun 2022];12(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31455414/>
3. Sandoval Santos FJ, Mayén D, Aldana A. Semana epidemiológica, del 23 de febrero al 29 de febrero 2020 [en línea]. Guatemala: MSPAS; 2020 [citado 28 Jun 2022]; SEMEPI No. 9. Disponible en: <http://epidemiologia.mspas.gob.gt/phocadownloadpap/boletin-semana-epidemiologica/Semepi-9.pdf>
4. The World Bank [en línea]. Washington DC; The World Bank Group; 2022 [actualizado 2022; citado 28 Jun 2022]; The World by Income and Region; [aprox. 6 pant.]. Disponible en: <https://datatopics.worldbank.org/world-development-indicators/the-world-by-income-and-region.html>
5. Sandoval Santos FJ. Semana epidemiológica, del 29 de noviembre al 5 de diciembre 2020 [en línea]. Guatemala: MSPAS; 2020 [citado 28 Jun 2022]; SEMEPI No. 49. Disponible en: <http://epidemiologia.mspas.gob.gt/phocadownloadpap/boletin-semana-epidemiologica/Semepi-49.pdf>
6. Hug L, Liu Y, Sharrow D, You D. Levels & trends in child mortality [en línea]. Nueva York: UNIGME; 2020 [citado 28 Jun 2022]. Disponible en: <https://thedocs.worldbank.org/en/doc/988751599654139713-0090022020/original/UNICEF2020ChildMortalityReport.pdf>
7. World Health Organization. Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions. Informe de un Grupo Científico de la OMS [en línea]. Ginebra: WHO; 2020 [citado 28 Jun 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334216/9789240010789-eng.pdf>
8. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* [en línea]. 2016 Feb 23 [citado 28 Ago 2022]; 315(8): 801–10. doi: 10.1001/jama.2016.0287
9. Bethou A, Bhat BV. Neonatal sepsis: newer insights. *Indian J Pediatr* [en línea]. 2021 Jun 25 [citado 28 Ago 2022]; 89(3): 267–73. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12098-021-03852-z>

10. 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. *RevPeruMedExp Salud Pública* [en línea]. 2016 [citado 28 Jun 2022]; 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)
11. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *TheLancetRespirMed* [en línea]. 2018 Mar [citado Jun 29 2022]; 6(3): 223–30. Disponible en: <http://www.thelancet.com/article/S2213260018300638/fulltext>
12. Suquinagua P. Factores de riesgo asociados al desarrollo de sepsis neonatal en recién nacidos atendidos en el área de neonatología, Hospital Teófilo Dávila, mayo 2017- mayo 2019. [tesis Médico y Cirujano en línea]. Ecuador: Universidad Católica de Cuenca, Unidad Académica de Salud y Bienestar: 2019 [citado 29 Jun 2022]. Disponible en: <https://dspace.ucacue.edu.ec/handle/ucacue/8655>
13. 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. *BMJ* [en línea]. 2021 Ene 22 [citado 1Sep 2022]; 106(8): 745-752. doi: <https://doi.org/10.1136/ARCHDISCHILD-2020-320217>
14. Mariño AC, Rodríguez W, Luengas MA, Osorio MA, Ovalle O, Díaz H, et al. Consenso de expertos: sepsis neonatal tardía [en línea]. Colombia: ASCON; 2021. [citado 29 Jun 2022]; Disponible en: <https://ascon.org.co/wp-content/uploads/2022/03/03.-03.-2022-CONSENSO-SEPSIS-NEONATAL-TARD%C3%8DA.pdf>
15. Sands K, Spiller OB, Thomson K, Portal EAR, Iregbu KC, Walsh TR. Early-onset neonatal sepsis in low- and middle-income countries: current challenges and future opportunities. *Dovepress* [en línea]. 2022 Mar [citado 29 Jun 2022]; 15(9): 933-946. Disponible en: <https://www.dovepress.com/early-onset-neonatal-sepsis-in-low--and-middle-income-countries-curren-peer-reviewed-fulltext-article-IDR>
16. Jiang S, Yang C, Yang C, Yan W, Shah V, Shah PS, et al. Epidemiology and microbiology of late-onset sepsis among preterm infants in China, 2015–2018: a cohort study. *IJID* [en línea]. 2020 Jul1 [citado 29 Jun 2022]; 96: 1–9. Disponible en: <http://www.ijidonline.com/article/S120197120301661/fulltext>
17. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet* [en línea]. 2017 Oct 14 [citado 1 Jul 2022]; 390(10104): 1770–80. Disponible en: <http://www.thelancet.com/article/S0140673617310024/fulltext>

18. Roy MP, Bhatt M, Maurya V, Arya S, Gaiind R, Chellani HK. Changing trend in bacterial etiology and antibiotic resistance in sepsis of intramural neonates at a tertiary care hospital. *J PostgradMed* [en línea]. 2017 Jul 1 [citado 30 Jun 2022]; 63(3): 162-168. Disponible en: <https://www.jpgmonline.com/article.asp?issn=0022-3859;year=2017;volume=63;issue=3;spage=162;epage=168;aulast=Roy>
19. Tang XJ, Sun B, Ding X, Li H, Feng X. Changing trends in the bacteriological profiles and antibiotic susceptibility in neonatal sepsis at a tertiary children's hospital of China. *TranslPediatr* [en línea]. 2020 Dic [citado 30 Jun 2022]; 9(6): 73442–742. Disponible en: <https://tp.amegroups.com/article/view/57713/html>
20. Berlak N, Shany E, Shimol S, Chertok L, Goldinger G, Greenberg D, et al. Late onset sepsis: comparison between coagulase-negative staphylococci and other bacteria in the neonatal intensive care unit. *InfectDise* [en línea]. 2018 [citado 1 Sep 2022]; 50(10): 764-770. doi: <https://doi.org/10.1080/23744235.2018.1487075>
21. Rafi MA, Miah MMZ, Wadood MA, Hossain MG. Risk factors and etiology of neonatal sepsis after hospital delivery: a case control study in a tertiary care hospital of Rajshahi, Bangladesh. *PLOS ONE* [en línea]. 2020 Nov 1 [citado 30 Jun 2022]; 15(11): 1-6. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0242275>
22. Paucar LLZ, Romero ACG, Tenempaguay REC, Martínez M del CC. Etiología y perfil de susceptibilidad antimicrobiana en sepsis neonatal. *Rev Eugenio Espejo* [en línea]. 2022 Ene 11 [citado 30 jun 2022]; 16(1): 4–17. Disponible en: <https://eugenioespejo.unach.edu.ec/index.php/EE/article/view/432/59>
23. Chavarro Tello LS, Díaz IA, Ospina AL, Puello AC, Pinzón HS. Factores asociados al desarrollo de sepsis neonatal en un hospital infantil de tercer nivel en Colombia. [en línea]. 2020 [citado 30 Jun 2022]; 9(1): 25-34. Disponible en: <https://revistas.unicartagena.edu.co/index.php/cbiomedicas/article/view/3040/2572>
24. Pérez RO, Lona JC, Quiles M, Verdugo MÁ, Ascencio EP, Benítez EA. Early neonatal sepsis, incidence and associated risk factors in a public hospital in western Mexico. *Revchilinfecol* [en línea]. 2015 Ago1 [citado 1 Jul 2022]; 32(4): 447–52. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182015000500003&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182015000500003&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
25. Madrid L, Seale AC, Kohli-Lynch M, Edmond KM, Lawn JE, Heath PT, et al. Infant Group B Streptococcal Disease Incidence and Serotypes Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *ClinInfectDis* [en línea]. 2017 Nov 6 [citado 30 Jun 2022]; 65 Suppl 2: S160–72. Disponible en: [https://academic.oup.com/cid/article/65/suppl\\_2/S160/4589587](https://academic.oup.com/cid/article/65/suppl_2/S160/4589587)
26. Kim F, Polin RA, Hooven TA. Neonatal sepsis. *BMJ* [en línea]. 2020 Oct [citado 1 Jul 2022]; 371: 1-4. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/371/bmj.m3672>

27. Valverde Y. Fundamentos epidemiológicos, fisiopatológicos y clínicos de la sepsis en la población infantil. MEDISAN [en línea]. 2011 [citado 1 Jul 2022]; 15(8): 1156-1163. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192011000800015](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192011000800015)
28. Instituto Nacional de Salud. Guías clínicas del departamento de neonatología [en línea]. México: Hospital infantil de México “Federico Gómez”; 2011. Capítulo 1, Sepsis bacteriana del recién nacido, no especificada; [citado 1 Jul 2022]; p. 2-12. Disponible en: <http://himfg.com.mx/descargas/documentos/planeacion/guiasclinicasHIM/Gmobimortalidad.pdf>
29. Chacha M. Correlación perfil microbiológico en sepsis neonatal vs morbi-mortalidad: Hospital Carlos Andrade Marín, 2020. [tesis Médico y Cirujano en línea]. Ecuador: Universidad Nacional de Chimborazo, Facultad de Ciencias de la Salud; 2021 [citado 2 Jul 2022]. Disponible en: <http://dspace.unach.edu.ec/handle/51000/8342>
30. Coronell W, Pérez C, Guerrero C, Bustamante H. sepsis neonatal. Rev enfermedades infeccped [en línea]. 2009 [citado 2 Jul 2022]; 23(90): 57–68. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revenfinfped/eip-2009/eip094f.pdf>
31. Sinnar SA, Schiff SJ. The problem of microbial dark matter in neonatal sepsis. Emerg Infect Dis.[enlínea].2020 [citado1 Sep 2022]; 26(11): 2543-2548. doi: <https://doi.org/10.3201/eid2611.200004>
32. Mukherjee T, Wazir S. Recent advances in diagnosis, prevention and treatment of neonatal sepsis. *PediatrInfDis* [en línea]. 2019 [citado 2 Jul 2022]; 1(3): 108–13. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/338660881\\_Recent\\_Advances\\_in\\_Diagnosis\\_Prevention\\_and\\_Treatment\\_of\\_Neonatal\\_Sepsis](https://www.researchgate.net/publication/338660881_Recent_Advances_in_Diagnosis_Prevention_and_Treatment_of_Neonatal_Sepsis).
33. Fajardo G, Flores R, Cárcamo G. Caracterización general de sepsis neonatal temprana. *RevFacCiencMéd* [en línea]. 2017 [citado 2 Jul 2022]; 14(2): 28–35. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-882650>
34. Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, Newberry D, Harris-Haman PA. neonatal sepsis: a review of pathophysiology and current management strategies. *Adv Neonatal Care* [en línea]. 2021Feb 1 [citado 3 Jul 2022]; 21(1): 49–60. Disponible en: [https://journals.lww.com/advancesinneonatalcare/Fulltext/2021/02000/Neonatal\\_Sepsis\\_\\_A\\_Review\\_of\\_Pathophysiology\\_and.9.aspx](https://journals.lww.com/advancesinneonatalcare/Fulltext/2021/02000/Neonatal_Sepsis__A_Review_of_Pathophysiology_and.9.aspx)
35. Korang SK, Safi S, Gluud C, Lausten-Thomsen U, Jakobsen JC. Antibiotic regimens for neonatal sepsis: a protocol for a systematic review with meta-analysis. *System Rev* [enlinea]. 2019 Dic 1 [citado 3 Jul 2022]; 8(1): 1–13. doi: 10.1186/s13643-019-1207-1

36. Bhongsatiern J, Stockmann C, Roberts JK, Yu T, Korgenski KE, Spigarelli MG, et al. Evaluation of vancomycin use in late-onset neonatal sepsis using the area under the concentration-time curve to the minimum inhibitory concentration  $\geq 400$  target. *TherDrugMonit* [en línea]. 2015 [citado 4 Jul 2022]; 37(6): 756–65. Disponible en: [https://journals.lww.com/drug-monitoring/Fulltext/2015/12000/Evaluation\\_of\\_Vancomycin\\_Use\\_in\\_Late\\_Onset.9.aspx](https://journals.lww.com/drug-monitoring/Fulltext/2015/12000/Evaluation_of_Vancomycin_Use_in_Late_Onset.9.aspx)
37. Msanga DR, Parpia F, Konje ET, Hokororo A, Mshana SE. High mortality among premature neonates with positive blood culture neonatal sepsis in a tertiary hospital, tanzania: a call for action. *Children* [en línea]. 2021 Nov 11 [citado 4 Jul 2022]; 8(11):1037. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9067/8/11/1037/htm>
38. Pereira H, Grilo E, Cardoso P, Noronha N, Resende C. Risk factors for healthcare associated sepsis in very low birth weight infants. *Act Med Port* [en línea]. 2016 Abr 29 [citado 4 Jul 2022]; 29(4): 261–267. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/tswj/2019/9369051/>
39. Siakwa M, Kpikpitse D, Mupepi S, Semuatu M. Neonatal sepsis in Rural Ghana: a case control study of risk factors in a birth cohort. *Peer ReviewedArticles* [en línea]. 2014 Sep [citado 4 Jul 2022]; 4(5): 72–83 Disponible en: [https://scholarworks.gvsu.edu/kcon\\_articles/43](https://scholarworks.gvsu.edu/kcon_articles/43)
40. Ogunlesi TA, Ogunfowora OB, Osinupebi O, Olanrewaju DM. Changing trends in newborn sepsis in Sagamu, Nigeria: bacterial aetiology, risk factors and antibiotic susceptibility. *J PaediatrChildHealth* [en línea]. 2011 Ene [citado 5 Jul 2022]; 47(1-2): 5-11. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1754.2010.01882.x>
41. Gebremedhin D, Berhe H, Gebrekirstos K. Risk factors for neonatal sepsis in public hospitals of Mekelle City, North Ethiopia, 2015: unmatched case control study. *PLoS ONE* [en línea]. 2016 Mayo [citado 5 Jul 2022]; 11(5): 1-10. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0154798>
42. Akbarian-Rad Z, Riahi SM, Abdollahi A, Sabbagh P, Ebrahimpour S, Javanian M, et al. Neonatal sepsis in Iran: a systematic review and meta-analysis on national prevalence and causative pathogens. *PLoS ONE* [en línea]. 2020 Ene [citado 5 Jul 2022]; 15(1) 1-10. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0227570>
43. Murthy S, Godinho MA, Guddattu V, Lewis LES, Sreekumaran Nair N. Risk factors of neonatal sepsis in India: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* [en línea]. 2019 Abr [citado 5 Jul 2022]; 14(4): 1-22. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0215683>

44. Anaya R, Valero C, Sarralde A, Sánchez J, Montes L, Gil F. Sepsis neonatal temprana y factores asociados. *RevMedInstMex Seguro Soc* [en línea]. 2017 [citado 5 Jul 2022]; 3(55): 317–323. Disponible en: [http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista\\_medica/article/view/397/2053](http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/397/2053)
45. Adatara P, Afaya A, Salia SM, Afaya RA, Konlan KD, Agyabeng-Fandoh E, et al. Risk factors associated with neonatal sepsis: a case study at a specialist hospital in Ghana. *Int J Res MedSci* [en línea]. 2019 [citado 5 Jul 2022]. 2019: 1-7 Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/tswj/2019/9369051/>
46. Roble AK, Ayehubizu LM, Olad HM. Neonatal sepsis and associated factors among neonates admitted to neonatal intensive care unit in general hospitals, Eastern Ethiopia 2020: *Clin Med Insights Pediatr* [en línea]. 2022 Mayo [citado 5 Jul 2022]; 16: 1–8. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/11795565221098346>
47. Herrera AAG, Rodríguez TJ, Suárez AR, Hernández BVM. El sistema inmune neonatal y su relación con la infección. *Alerg Asma InmunolPediatr* [en línea]. 2013 Dic [citado 5 Jun 2022]; 22(3): 101–113. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=47387>
48. Kliegman R, StGeme III J, Samir N, Tasker R. Nelson: tratado de pediatría. Barcelona: Elsevier. 2016: 21st ed. vol. 1; p. 863-948.
49. Getabelew A, Aman M, Fantaye E, Yeheyis T. Prevalence of neonatal sepsis and associated factors among neonates in neonatal intensive care unit at selected governmental hospitals in Shashemene Town, Oromia regional state, Ethiopia, 2017. *Int J Pediatr* [en línea]. 2018 Ago [citado 5 Jul 2022]; 2018: 1–7. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/ijpedi/2018/7801272/>
50. Kassie DG, Tewelde AWS, Bogale WA. Premature rupture of membrane and birth asphyxia increased risk of neonatal sepsis among neonates admitted in the neonatal intensive care unit at the University of Gondar Specialized Referral Hospital, Northwest Ethiopia, 2019. *PediatrInfectDis* [en línea]. 2020 Feb 3 [citado 6 Jul 2022]; 5(11): 1-9. Disponible en: <https://pediatric-infectious-disease.imedpub.com/premature-rupture-of-membrane-and-birth-asphyxia-increased-risk-of-neonatal-sepsis-among-neonates-admitted-in-the-neonatal-intensi.php?aid=26609>
51. Ogundare E, Akintayo A, Aladekomo T, Adeyemi L, Ogunlesi T, Oyelami O. Presentation and outcomes of early and late onset neonatal sepsis in a Nigerian Hospital. *AfrHealthSci* [rn línea]. 2019 Nov [citado 8 Jul 2022]; 19(3): 2390–9. Disponible en: <https://www.ajol.info/index.php/ahs/article/view/190753>

52. Akalu TY, Gebremichael B, Desta KW, Aynalem YA, Shiferaw WS, Alamneh YM. Predictors of neonatal sepsis in public referral hospitals, Northwest Ethiopia: a case control study. *PLoS ONE* [en línea]. 2020 Jun [citado 13 Jul 2022]; 15(6): 1–12. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0234472>
53. Ocampo Willis DL, Charle RA, Allen TT. Factores de riesgo asociados a la sepsis neonatal en el hospital Nuevo Amanecer. *RevUniCarib* [en línea]. 2020 Jun [citado 8 Julio 2022]; 24(01): 46–60. Disponible en: <https://www.lamjol.info/index.php/RUC/article/view/9910/11763>
54. Ocviyanti D, Wahono WT. Risk Factors for neonatal sepsis in pregnant women with premature rupture of the membrane. *J Pregnancy* [en línea]. 2018 [citado 15 Jul 2022]; 2018: 1-6. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/jp/2018/4823404/>
55. Olita'a D, Barnabas R, Vali Boma G, Pameh W, Vince J, Duke T. Simplified management protocol for term neonates after prolonged rupture of membranes in a setting with high rates of neonatal sepsis and mortality: a quality improvement study. *ArchDisChild* [en línea]. 2019 Feb 1 [citado 15 Jul 2022]; 104(2): 115–20. Disponible en: <https://adc.bmj.com/content/104/2/115>
56. Santhanam S, Arun S, Rebekah G, Ponmudi NJ, Chandran J, Jose R, et al. Perinatal risk factors for neonatal early-onset group B streptococcal sepsis after initiation of risk-based maternal intrapartum antibiotic prophylaxis: a case control study. *J Trop Pediatr* [en línea]. 2018 Ago [citado 15 Jul 2022]; 64(4): 312–316. Disponible en: <https://academic.oup.com/tropej/article/64/4/312/4210260>
57. Alam MM, Saleem AF, Shaikh AS, Munir O, Qadir M. Neonatal sepsis following prolonged rupture of membranes in a tertiary care hospital in Karachi, Pakistan. *J Infect Dev Ctries* [en línea]. 2014 Ene [citado 20 Jul 2022]; 8(01): 67–73. Disponible en: <https://jidc.org/index.php/journal/article/view/24423714>
58. Rathore H, Rahman AJ, Salman M, Nasir M, Sherali S. Frequency of Early-onset Neonatal Sepsis Following Prolonged Rupture of Membranes. *Cureus* [en línea]. 2020 Feb 4 [citado 20 Jul 2022]; 12(2): 1-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7057239/>
59. Shittu SA, Athar S, Shaukat A, Alansari L. Chorioamnionitis and neonatal sepsis due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* infection: a case report. *Clin Case Rep* [en línea]. 2021 Nov [citado 20 Jul]; 9(11): 1–5. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ccr3.5078>
60. Avila C, Willins JL, Jackson M, Mathai J, Jabsky M, Kong A, et al. Usefulness of two clinical chorioamnionitis definitions in predicting neonatal infectious outcomes: a systematic review. *Am J Perinatol* [en línea]. 2015 Mayo 22 [citado 20 Jul 2022]; 32(11): 1001–9. Disponible en: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0035-1547325>

61. Rallis D, Lithoxopoulou M, Pervana S, Karagianni P, Hatzioannidis I, Soubasi V, et al. Clinical chorioamnionitis and histologic placental inflammation: association with early-neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med* [en línea]. 2021 Oct [citado 20 Jul 2022]; 10; 1-7. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14767058.2021.1961727>
62. Cuna A, Hakima L, Tseng YA, Fornier B, Islam S, Quintos-Alagheband ML, et al. Clinical dilemma of positive histologic chorioamnionitis in term newborn. *Front Pediatr* [en línea]. 2014 Abr 1 [citado 20 Jul 2022]; 2(APR): 1–5. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2014.00027/full>
63. Hung LC, Kung PT, Chiu TH, Su HP, Ho M, Kao HF, et al. Risk factors for neonatal early-onset group B streptococcus-related diseases after the implementation of a universal screening program in Taiwan. *BMC PublicHealth* [en línea]. 2018 Abr 2 [citado 21 Jul 2022]; 18(1): 1-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29609583/>
64. Brown AP, Denison FC. Selective or universal screening for GBS in pregnancy (review). *EarlyHumDev* [en línea]. 2018 Nov [citado 21 Jul 2022]; 126: 18-22. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378378218305723?via%3Dihub>
65. Chang FW, Lee CI, Fan HC, Su HY, Liu YL, Chen CY. The impact of prenatal group B streptococcus screening as a national health policy in Taiwan. *Taiwan J ObstetGynecol* [en línea]. 2017 Oct [citado 21 Jul 2022]; 56(5): 648–651. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1028455917302024>
66. Geethanath RM, Ahmed I, Abu-Harb M, Onwuneme C, McGarry K, Hinshaw K. Intrapartum antibiotics for prolonged rupture of membranes at term to prevent Group B streptococcal sepsis. *J ObstetGynaecol* [en línea]. 2019 Mar [citado 21 Jul 2022]; 39(5): 619–622. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01443615.2018.1550474>
67. American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns. *ObstetGynecol* [en línea]. 2020 Feb [citado 23 Jul 2022]; 135: e51–72. Disponible en: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2020/02/prevention-of-group-b-streptococcal-early-onset-disease-in-newborns>
68. World Health Organization [en línea]. Ginebra: WHO; 2017 Nov 5 [actualizado2022; citado 23 Jul 2022]; Group B streptococcus infection causes an estimated 150,000 preventable stillbirths and infant deaths every year; [aprox. 4 pant.]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/05-11-2017-group-b-streptococcus-infection-causes-an-estimated-150-000-preventable-stillbirths-and-infant-deaths-every-year>

69. Getaneh T, Negesse A, Dessie G, Desta M, Tigabu A. Prevalence of urinary tract infection and its associated factors among pregnant women in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* [en línea]. 2021 Dic 01 [citado 25 Jul 2022]; 2021: 1-12. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2021/6551526/>
70. Bayih WA, Ayalew MY, Chanie ES, Abate BB, Alemayehu SA, Belay DM, et al. The burden of neonatal sepsis and its association with antenatal urinary tract infection and intra-partum fever among admitted neonates in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *Heliyon* [en línea]. 2021 Feb 1 [citado 25 Jul 2022]; 7(2): 1–14. Disponible en: [https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440\(21\)00226-7?\\_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2405844021002267%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440(21)00226-7?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2405844021002267%3Fshowall%3Dtrue)
71. Malaga AM. Asociación entre la sepsis neonatal temprana y los factores materno perinatales en un hospital de Chimbote: España. *RevPerulInvestigMaternPerinat* [en línea]. 2022 Abr 04 [citado 25 Jul 2022]; 10(4): 20-24. Disponible en: <https://investigacionmaternoperinatal.inmp.gob.pe/index.php/rpinmp/article/view/250>
72. Lorenz L. Intrapartum fever and early neonatal sepsis [tesis Médico y Cirujano en línea]. Suecia: Örebro University, School of Medical Science; 2018. [citado 25 Jul 2022]. Disponible en: <https://5dok.org/document/dzxmnkvy-intrapartum-fever-and-early-neonatal-sepsis.html>
73. Adatara P, Afaya A, Salia SM, Afaya RA, Kuug AK, Agbinku E, et al. Risk Factors for Neonatal Sepsis: a Retrospective case-control study among neonates who were delivered by caesarean Section at the Trauma and Specialist Hospital, Winneba, Ghana. *BioMed Res Int* [en línea]. 2018 Dic 19 [citado 26 Jul]; 2018:1–7. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/6153501/>
74. Woldu MA, Guta MB, Lenjisa JL, Tegegne GT, Tesafye G, Dinsa H. Assessment of the incidence of neonatal sepsis, its risk factors, antimicrobials use and clinical outcomes in Bishoftu General Hospital, neonatal intensive care unit, Debrezeit-Ethiopia. *Int J ContempPediatrics* [en línea]. 2014 [citado 26 Jul 2022]; 1(3): 1-7. Disponible en: <https://www.ijpediatrics.com/index.php/ijcp/article/view/598>
75. Oyuela E, Caseres M, Gutierrez N, Cruz K, Rodríguez E, Nubia R. Factores de riesgos asociados a sepsis neonatal temprana. *Garnata 91* [en línea]. 2021 [citado 27 Jul 2022]; 24(1): 1-6. Disponible en: <https://ciberindex.com/index.php/g91/article/view/4291>
76. World Health Organization. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience [en línea]. Geneva: WHO; 2016 [citado 27 Jul 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549912>

77. Dávila C. Factores maternos asociados a sepsis neonatal Hospital III Iquitos de EsSalud, 2017 2018 [tesis Médico y Cirujano en línea]. Iquitos, Perú: Universidad Nacional de la Amazonia Peruana; 2019. [citado 28 Jul 2022]. Disponible en: <https://1library.co/document/zwvpp87q-factores-maternos-asociados-sepsis-neonatal-hospital-iquitos-essalud.html>
78. Charadán AV, Medina NA, Lamothe SR, Matos IR. Riesgos maternos asociados a sepsis neonatal precoz. *RevInfCient* [en línea]. 2017 [citado 29 Jul 2022]; 96(1): 74–83. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/32>
79. Burga-Montoya G, Luna Muñoz C, Correa López LE. Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana en prematuros de un Hospital Nacional Docente Madre Niño, 2017. *RevFacMedHum* [en línea]. 2019 Jul [citado 29 Jul 2022];19(3): 35-42. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2308-05312019000300006](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312019000300006)
80. Johanson B, Carolina T, León M. Sepsis neonatal: epidemiología. *Revista Digital de Postgrado* [en línea]. 2020 [citado 30 Jul 2022]. 9:(1) 1–12. Disponible en: [http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev\\_dp/article/view/17888](http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_dp/article/view/17888)
81. El Banco Mundial [en línea]. Washington, DC: Grupo del Banco Mundial; 2022 [actualizado 5 Mayo 2022; citado 30 Jul 2022]; Guatemala panorama general; [aprox. 4 pant.]. Disponible en: <https://www.bancomundial.org/es/country/guatemala/overview>
82. Guatemala. Instituto Nacional de Estadística [en línea]. Guatemala: INE; 2019 [actualizado 2020; citado 30 Jul 2022]; Estadísticas Vitales: indicadores; [aprox. 2 pant.]. Disponible en: <https://www.ine.gob.gt/ine/vitales/>
83. Llambías Peláez A, Reyes W, Pérez R, Carmenate R, Pérez L, Díaz G. Factores de riesgo de la asfixia perinatal. *MediCiego* [en línea]. 2016 [citado 31 Jul 2022]; 22(4): 30–5. Disponible en: <http://www.revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/666/1056>
84. Escuriet R, Pueyo M, Biescas H, Fusté J, Espiga I, Colls C, et al. La atención al parto en diferentes países de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE). *Matronas prof* [en línea]. 2014 [citado 1 Ago 2022]; 15(2): 62–70. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-126367>
85. Guatemala. Instituto Nacional de Estadística [en línea]. Guatemala: INE; 2020 [actualizado 2020; citado 1 Ago 2022]; Estadística de Educación; [aprox. 1 pant.]. Disponible en: <https://www.ine.gob.gt/ine/estadisticas/bases-de-datos/educacion/>
86. Guatemala. Observatorio en Salud Sexual y Reproductiva [en línea]. Guatemala: OSAR; 2021 [actualizado 2021; citado 1 Ago 2022]; Embarazos y registro de nacimientos de madres adolescentes; [aprox. 7 pant.]. Disponible en: <https://osarguatemala.org/embarazos-y-registro-de-nacimientos-2021/>

87. Guatemala. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Nacional de Empleo e Ingresos ENEI 2-2019 [en línea]. Guatemala: INE; 2019 [citado 1 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.ine.gob.gt/sistema/uploads/2020/10/29/20201029200514FaXwFKh8NYNiFivgBo98JEbaVMRUhaFG.pdf>
88. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Centro Nacional de Epidemiología. Memoria de labores 2019 [en línea]. Guatemala: MSPAS; 2019 [citado 2 Ago 2022]. Disponible en: <http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones%202019/memoria/memoria-2019-v2.pdf>
89. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Plan nacional para la reducción de muerte materna y neonatal 2015-2020 [en línea]. MSPAS; 2015 [citado 2 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.isdmguatemala.org/wp-content/uploads/2019/03/Plan-NRMMN-2015-2020-.pdf>
90. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Normas de Atención, Salud integral para primero y segundo nivel 2018 [en línea]. Guatemala: MSPAS; 2018. Módulo 1, Embarazo, parto y puerperio; [citado 5 Ago 2022]; p. 3–25. Disponible en: <https://data.miraquetemiro.org/sites/default/files/documentos/Normas%20de%20atenci%C3%B3n%20Salud%20Integral%202018.pdf>
91. Veliz A. Conocimientos sobre la atención del parto limpio y seguro que poseen las comadronas tradicionales, que asistieron a las reuniones de intercambio de saberes, de enero a diciembre 2019, del Distrito Municipal de Salud Número XVIII, del municipio de Santa Cruz Verapaz, de Alta Verapaz [tesis Enfermería y gestión de la salud en línea]. Guatemala: Universidad Panamericana, Facultad de Ciencias Médica y de la Salud; 2020 [citado 5 Ago 2022]. Disponible en: [shorturl.at/eFHLXB](http://shorturl.at/eFHLXB)

## ANEXOS

Tabla No. 1 Matriz consolidativa de datos de buscadores, descriptores y operadores lógicos

Buscadores	Términos y operadores lógicos	
	Español	Inglés
<b>HINARI</b>	Términos DeCS: sepsis neonatal AND Factores asociados	-----
	Epidemiología, etiología AND sepsis neonatal	
	morbimortalidad AND sepsis neonatal	
	diagnostico AND tratamiento de sepsis neonatal	
<b>PubMed</b>	-----	Terms MeSH: neonatal sepsis AND determinant factors
		Terms MeSH: early onset OR late onset neonatal sepsis
		Terms MeSH: neonatal sepsis AND epidemiology
		Terms MeSH: neonatal sepsis AND microbiology
		Terms MeSH: diagnosis AND treatment of neonatal sepsis
<b>Google académico</b>	sepsis neonatal AND Factores asociados	neonatal sepsis AND determinant factors
	Epidemiología, etiología AND sepsis neonatal	early onset OR late onset neonatal sepsis
	morbimortalidad AND sepsis neonatal	neonatal sepsis AND epidemiology
	diagnostico AND tratamiento de sepsis neonatal	neonatal sepsis AND microbiology
<b>Scielo</b>	Términos DeCS: sepsis neonatal AND Factores asociados	neonatal sepsis AND determinant factors
	Epidemiología, etiología AND sepsis neonatal	early onset OR late onset neonatal sepsis
	morbimortalidad AND sepsis neonatal	neonatal sepsis AND epidemiology
<b>Elsevier</b>	Términos DeCS: sepsis neonatal AND Factores asociados	neonatal sepsis AND determinant factors
	Epidemiología, etiología AND sepsis neonatal	neonatal sepsis AND epidemiology
<b>Cochrane</b>	Términos DeCS: sepsis neonatal AND Factores asociados	neonatal sepsis AND determinant factors
	morbimortalidad AND sepsis neonatal	neonatal sepsis AND epidemiology
	diagnostico AND tratamiento de sepsis neonatal	diagnosis AND treatment of neonatal sepsis

Elaboración propia

Tabla No. 2 Matriz consolidativa del tipo de artículos según tipo de estudio

<b>Tipo de estudio</b>	<b>Término utilizado</b>	<b>Número de artículos</b>
<b>Artículos utilizados</b>	“sepsis neonatal” [DeCS] AND “factores de riesgo” [DeCS]; AND “etiología” [DeCS] AND “neonatal sepsis” [MeSH] AND “risk factors” [MeSH]; “premature rupture of membrane” [MeSH]; “late onset neonatal sepsis” [MeSH]; “group B streptococcus” [MeSH]; “neonatal” [MeSH] AND “late onset sepsis” [MeSH] AND “early neonatal sepsis” [MeSH] AND “risk factors” [MeSH]; “premature rupture of membrane” [MeSH]; “chorioamnionitis” [MeSH]; “asfixia perinatal” [DeCS]	91
<b>Revisiones sistemáticas</b>	“neonatal sepsis” [MeSH] AND “risk factors” [MeSH] AND “chorioamnionitis” [MeSH] AND “urinary tract infection” [MeSH]	11
<b>Prospectivo analítico</b>	“neonatal sepsis” [MeSH] AND “premature rupture of membrane” [MeSH] AND “mortality” [MeSH]	1
<b>Transversal descriptivo</b>	“sepsis neonatal” [DeCS] AND “factores de riesgo” [DeCS]; AND “etiología” [DeCS] AND “neonatal sepsis” [MeSH] AND “risk factors” [MeSH]; “premature rupture of membrane” [MeSH]; “late onset neonatal sepsis” [MeSH]	11
<b>Longitudinal retrospectivo</b>	“sepsis neonatal” [DeCS] AND “etiología y tratamiento” [DeCS]	1
<b>Retrospectivo analítico</b>	“neonatal sepsis” [MeSH] AND “risk factors” [MeSH] AND “bacterial etiology” [MeSH] AND “group B streptococcus” [MeSH]	4
<b>Retrospectivo transversal</b>	“sepsis neonatal” [DeCS] AND “factores de riesgo” [DeCS]; “neonatal intensive care unit” [MeSH]	2
<b>Cohorte</b>	“neonatal” [MeSH] AND “late onset sepsis” [MeSH] AND “early neonatal sepsis” [MeSH] AND “risk factors” [MeSH]; “premature rupture of membrane” [MeSH]; “chorioamnionitis” [MeSH]; “asfixia perinatal” [DeCS]	9
<b>Casos y controles</b>	“neonatal sepsis” [MeSH] AND “risk factors” [MeSH] AND “etiology” [MeSH]; AND “sepsis neonatal temprana” [DeCS]; AND “early-onset sepsis” [DeCS] AND “chorioamnionitis” [MeSH]	14
<b>Reporte de caso</b>	“neonatal sepsis” [MeSH] AND “chorioamnionitis” [MeSH]	1
<b>Revisión bibliográfica</b>	“neonatal sepsis” [MeSH] AND “pathophysiology” AND “group B streptococcus” [MeSH]; AND “sepsis neonatal” [DeCS] AND “fisiopatología y epidemiología” [DeCS] AND “sistema inmunológico” [DeCS]	16
<b>Literatura gris</b>	“atención al parto” [DeCS] AND “países desarrollados” [DeCS]	21

Elaboración propia

Tabla No. 3 Matriz de literatura gris utilizada

<b>Tema de literatura</b>	<b>Acceso</b>	<b>Número de documentos utilizados</b>
Boletín de la Semana Epidemiológica SEMEPI, memoria de labores, plan nacional para la reducción de muerte materna y neonatal, Normas de Atención, Salud integral para primero y segundo nivel 2018,	Documentos en línea MSPAS, publicaciones conjunta con el Departamento de Epidemiología	5
Niveles y tendencias de mortalidad infantil	Documento en inglés, en línea UNICEF, conjunto a otras instituciones.	2
Epidemiología de sepsis, estimaciones de infecciones por Estreptococo del grupo B, control prenatal y embarazo	Documentos y publicaciones en línea en página oficial de la OMS	3
Guía clínica de neonatología	Documento en línea del Hospital infantil de México "Federico Gómez".	1
Perfil microbiológico en sepsis neonatal, relación entre fiebre intraparto y sepsis neonatal, factores de riesgo asociados a sepsis neonatal	Tesis Médico y Cirujano, en línea	3
Estadísticas de educación, estadísticas vitales, encuesta nacional de empleos e ingresos de	Documentos en línea del INE	3
Conocimientos sobre la atención del parto limpio y seguro que poseen las comadronas tradicionales	Tesis Enfermería y gestión en salud	1
Países según regiones e ingresos, Guatemala panorama general	Información en línea de El Banco Mundial.	2
Embarazos y registros de nacimientos de madres	Información en línea del Observatorio en Salud Sexual y Reproductiva.	1

Elaboración propia

Tabla 4. Manifestaciones clínicas más frecuentes en sepsis neonatal ordenadas por sistemas

<p><b>Respiratorios</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Dificultad respiratoria (uso de músculos accesorios)</li> <li>-Aleteo nasal</li> <li>-Apnea</li> <li>-Cianosis</li> </ul>	<p><b>Gastrointestinales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Rechazo al alimento</li> <li>-Vómitos</li> <li>-Distensión abdominal</li> <li>-Diarrea</li> <li>-Ictericia</li> <li>-Hepatoesplenomegalia</li> </ul>
<p><b>Cardiovasculares y hemodinámicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Fiebre o hipotermia</li> <li>-Taquicardia o bradicardia</li> <li>-Palidez</li> <li>-Pulso filiforme</li> <li>-Piel marmórea</li> <li>-Hipotensión arterial</li> <li>-Trombocitopenia</li> <li>-Acidosis metabólica</li> </ul>	<p><b>Neurológicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Irritabilidad</li> <li>-Somnolencia</li> <li>-Letargia</li> <li>-Hipotonía</li> <li>-Convulsiones</li> <li>-Reflejos primitivos débiles</li> </ul>
Elaboración propia	

Tabla No. 5 Tratamiento Empírico y dirigido para sepsis neonatal

<b>Empírico</b>	<b>Dosis</b>	<b>Dirigido</b>
<b>Sepsis de inicio temprano</b>	Ampicilina: 50-100 mg/kg/dosis Cada 6-12 horas Durante 10-14 días	Gram positivas y negativas Listeria monocytogenes
	Gentamicina: 4-5 mg/kg/dosis Cada 24-48 horas Durante 10-14 días	Gram negativas
<b>Sepsis de inicio tardía</b>	Vancomicina: 10-15mg/kg/dosis Cada 6-24 horas	Estafilococos coagulasa negativo: 7 días Estafilococos aureus metilino resistente: 10-14 días
	Nafcilina: (resistencia a vancomicina) 10-15 mg/kg/dosis Cada 6-24 horas	Estafilococos coagulasa negativo: durante 7 días Estafilococos aureus metilino resistente: durante 10-14 días
	Anfotericina B: 3-5 mg/kg/día	Fúngico
	Fluconazol: 6 mg/kg/dosis Cada 12 horas	Fúngico
<b>Microorganismos</b>	Cefotaxima: 50 mg/kg/dosis Cada 6-12 horas Durante: 10-14	Gram negativas (meningitis por gram negativa)

Continua en siguiente página

Continuación tabla 5

Meropenem: 20-30 mg/kg/dosis Cada: 8-12 horas Durante: 10-14 días	Gram positivas
Penicilina G: 25.000-50.000 unidades/kg/dosis Cada: 8-12 horas Durante:10 días	EGB
Piperacilina/tazobactam: 100 mg/kg/dosis Cada 8-12 horas por 14 días	Gram positivas y negativas Pseudomonas aeruginosa (sinergia con Gentamicina)

Abreviaturas: EGB, Estafilococos del grupo B

Elaboración propia <sup>24,31,32</sup>



**Coordinación de Trabajos de  
Graduación COTRAG  
Facultad de Ciencias Médicas USAC**



**Registro y control de revisiones del trabajo de graduación**

Código: 094\_22MMNRG

Modalidad: Monografía

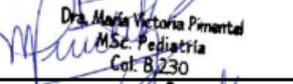
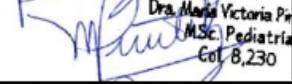
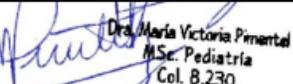
Título preliminar del trabajo de graduación:

Factores de riesgo asociados a morbilidad neonatal por sepsis en Guatemala

Nombre del profesor de COTRAG que revisa el trabajo: Mónica Ninet Rodas González

**Instrucciones:** En esta hoja debe quedar constancia del acompañamiento que realizan el asesor y revisor del trabajo de graduación. Las casillas se pueden usar para colocar la firma y sello del cada uno de los profesionales, o bien para describir que la aprobación del documento que se entrega en la fecha de revisión se refiere a la imagen de un correo electrónico o WhatsApp. En caso de usar imágenes, estas deben mostrar claramente la fecha del envío de la aprobación y el nombre del asesor o revisor. Las imágenes deben ser colocadas en hojas anexas.

	Nombre	Tel. móvil	Correo electrónico
Asesor	Carlos Roberto Rizo Fajardo	50028339	crizo1840@medicina.usac.edu.gt
Revisor	María Victoria Pimentel Moreno	40834648	mpimentel1748@medicina.usac.gt
Co asesor (si fuera necesario)			

Fecha de revisión	Constancia de revisión		
	Asesor	Revisor	Co asesor
10/06/2022	 Dr. Carlos R. Rizo Fajardo Pediatra Col. 8,230	 Dra. María Victoria Pimentel M.Sc. Pediatría Col. 8,230	
04/07/2022	 Dr. Carlos R. Rizo Fajardo Pediatra Col. 8,230	 Dra. María Victoria Pimentel M.Sc. Pediatría Col. 8,230	
19/08/2022	 Dr. Carlos R. Rizo Fajardo Pediatra Col. 8,230	 Dra. María Victoria Pimentel M.Sc. Pediatría Col. 8,230	
23/08/2022	 Dr. Carlos R. Rizo Fajardo Pediatra Col. 8,230	 Dra. María Victoria Pimentel M.Sc. Pediatría Col. 8,230	
15/09/2022	 Dr. Carlos R. Rizo Fajardo Pediatra Col. 8,230	 Dra. María Victoria Pimentel M.Sc. Pediatría Col. 8,230	

## **CARTA DE APROBACIÓN ASESOR**

## **CARTA DE APROBACIÓN REVISOR**

## REPORTE ANTIPLAGIO

### FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MORBIMORTALIDAD NEONATAL POR SEPSIS EN GUATEMALA

#### INFORME DE ORIGINALIDAD

<b>15%</b>	<b>15%</b>	<b>5%</b>	<b>3%</b>
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

#### FUENTES PRIMARIAS

<b>1</b>	<b>epidemiologia.mspas.gob.gt</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>2</b>	<b>repositorio.unsaac.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>3</b>	<b>hdl.handle.net</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>4</b>	<b>repositorio.urp.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>5</b>	<b>pesquisa.bvsalud.org</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>6</b>	<b>repositorio.unsm.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>&lt;1%</b>
<b>7</b>	<b>archive.org</b> Fuente de Internet	<b>&lt;1%</b>
<b>8</b>	<b>Submitted to unifranz</b> Trabajo del estudiante	<b>&lt;1%</b>
<b>9</b>	<b>repositorio.unp.edu.pe</b> Fuente de Internet	

# CONSTANCIA DE VISTO BUENO DE LAS REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



Universidad de San Carlos de Guatemala  
Facultad de Ciencias Médicas  
Biblioteca y Centro de documentación  
"Dr. Julio de León Méndez"

## Constancia de aprobación de referencias bibliográficas

<b>Fecha de entrega:</b> 08/09/2022	<b>Grado a obtener:</b> Médico y Cirujano (Grado)
<b>Título del trabajo de graduación:</b> Factores de riesgo asociados a morbilidad neonatal por sepsis en Guatemala	
<b>Bibliotecario que revisó las referencias:</b> Rosa Alicia Espinoza	
<b>Asesor:</b> Carlos Roberto Rizo Fajardo	

**Autores del trabajo de graduación en la(s) siguiente(s) página(s).**

### **ADMINISTRACIÓN DE BIBLIOTECA**

**NOTA:** Esta es una constancia de que se le revisaron y aprobaron las referencias bibliográficas del trabajo de graduación mencionado.



Para verificar que la siguiente constancia es emitida por la Biblioteca y sus datos estén correctos escanea el código QR o ingresa al siguiente enlace:

<https://biblioteca.medicina.usac.edu.gt/constancia/verificar.php?ad=3&ed=75df6&id=1091&od=bd264>



**Universidad de San Carlos de Guatemala**  
**Facultad de Ciencias Médicas**  
**Biblioteca y Centro de documentación**  
**"Dr. Julio de León Méndez"**

**Autor(es)**

#	DPI	Registro Estudiantil	Nombre
1	2987193390101	201500380	Allan Vinicio López Moscoso
2	2204129951410	201210109	Janina Roxana Canto Botón



Para verificar que la siguiente constancia es emitida por la Biblioteca y sus datos estén correctos escanea el código QR o ingresa al siguiente enlace:

<https://biblioteca.medicina.usac.edu.gt/constancia/verificar.php?ad=3&ed=75df6&id=1091&od=bd264>