

**SEPSIS NEONATAL: FACTORES DE RIESGO, MÉTODOS
DIAGNÓSTICOS Y TRATAMIENTO UNA REVISIÓN DE LA
LITERATURA ENTRE 2015 A 2020**

Karen Paola Ayala Bernal

Liza Manuela Espitia Mahecha

Universidad El Bosque

Facultad de Medicina

Pregrado en Medicina

Bogotá

2021

**SEPSIS NEONATAL: FACTORES DE RIESGO, MÉTODOS
DIAGNÓSTICOS Y TRATAMIENTO UNA REVISIÓN DE LA
LITERATURA ENTRE 2015 A 2020**

Autores

Karen Paola Ayala Bernal

Liza Manuela Espitia Mahecha

Director

Edgar Antonio Ibáñez Pinilla

Trabajo de grado requisito para optar al título de Médico Cirujano

Universidad El Bosque

Facultad de Medicina

Pregrado en Medicina

Bogotá

2021



La universidad El Bosque no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

AGRADECIMIENTOS

Un agradecimiento especial a la Universidad El Bosque nuestra alma mater, a nuestros docentes de medicina por haber compartido sus conocimientos a lo largo de nuestra formación y de esta manera entregarnos las herramientas necesarias y mostrarnos el camino para llevar a cabo este trabajo de investigación, al Doctor Edgar Ibañez asesor de nuestro proyecto de investigación quien nos ha compartido su tiempo y nos ha guiado con paciencia.

DEDICATORIA

Este trabajo lo dedicamos a nuestros Padres, Madres, Hermano y Hermana, quienes nos han inculcado que incluso la tarea más grande se puede lograr si hay empeño y dedicación con su ejemplo y amor incondicional nos han mostrado el camino y nos han regalado su tiempo

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
LISTA DE TABLAS	7
LISTA DE FIGURAS	8
DICCIONARIO DE SIGLAS	9
RESUMEN	10
ABSTRACT	11
1. INTRODUCCIÓN	12
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
3. OBJETIVOS	16
4. JUSTIFICACIÓN	17
5. MARCO TEÓRICO	18
5.1 Marco conceptual	18
5.1.1 Epidemiología	18
5.1.3 Clasificaciones de sepsis	20
5.1.3.1 Sepsis temprana	21
5.1.3.2 Sepsis tardía	21
5.1.4 Factores de riesgo	22
5.1.4.1 Factores de riesgo asociados al neonato	22
5.1.4.2 Factores de riesgo maternos	23
5.1.5 Diagnóstico	24
5.1.5.2 Paraclínicos	26
5.1.5.2.1 Hematología	28
5.1.5.2.2 Biomarcadores	31
5.1.5.2.3 Perfil de expresión genética	40
5.1.6 Tratamiento	41
5.1.6.1 Terapia de fluidos	41
5.1.6.2 Soporte cardiovascular	42
5.1.6.3 Manejo de la vía aérea	42
5.1.6.4 Tratamiento antibiótico empírico	43
5.1.6.6 Duración del tratamiento	45
6. ESTADO DEL ARTE	53

7. METODOLOGÍA	56
7.1. Tipo de Estudio	56
7.2 Criterios de la población	56
7.3 Criterios de Inclusión	56
7.4 Criterios de búsqueda	56
7.5 Estrategia de Búsqueda	57
8. RESULTADOS	60
8.1 Factores de riesgo	63
8.2 Diagnóstico	68
8.3 Tratamiento	85
9. DISCUSIÓN	89
10. CONCLUSIONES	92
11. RECOMENDACIONES	93
12. ASPECTOS ÉTICOS LEGALES	94
12.1 Legislación colombiana	94
12.2 Declaración de contribución de los autores	94
12.3 Declaración de financiación	94
12.4 Conflicto de intereses	94
13. BIBLIOGRAFÍA	95

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de Gibbs	24
Tabla 2. Criterios de corioamnionitis subclínica	24
Tabla 3. Sistema de puntuación hematológica	31
Tabla 4. Interpretación de la puntuación	32
Tabla 5. Características del biomarcador ideal para sepsis neonatal	33
Tabla 6. Resumen	50
Tabla 7. Criterios de búsqueda	57
Tabla 8. Estrategia de búsqueda factores de riesgo	58
Tabla 9. Estrategia de búsqueda diagnóstico	58
Tabla 10. Estrategia de búsqueda tratamiento	59
Tabla 11. Descripción General de los artículos	61
Tabla 12. Resultados factores de riesgo	66
Tabla 13. Resultados diagnóstico	72
Tabla 14. Resultados tratamiento	89

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Flujograma manejo de recién nacido con sospecha de sepsis	53
Figura 2. Flujograma metodología PRISMA	60

DICCIONARIO DE SIGLAS

PCR- Reacción en cadena de la polimerasa

PCT- Procalcitonina

IL-6 - Interleucina 6

IL-1b- Interleucina 1b

IL-8- Interleucina 8

TNF-a - Factor de necrosis tumoral alfa

LPB - Proteína de unión a lipopolisacárido

LPS - Lipopolisacarido

GLOSARIO

Sepsis: Es una disfunción orgánica que amenaza la vida, es causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección.⁽¹⁾

Neonato: Es un bebe de 28 días o 4 semanas de edad nacido por cesárea o por parto natural, dependiendo de la edad gestacional se puede considerar a término o pretérmino.⁽²⁾

RESUMEN

OBJETIVO: Identificar los factores de riesgo, métodos diagnósticos y tratamientos de la sepsis neonatal con base en la literatura científica entre 2015 a 2020

METODOLOGÍA: Se realizó una búsqueda de artículos de revisión y estudios publicados en las siguientes bases de datos: Pubmed, EMBASE, ProQuest y Lilacs en un periodo de tiempo comprendido entre 2015 a 2020.

RESULTADOS: Se identificó al bajo peso al nacer, la prematuridad y la ruptura prematura de membranas como los principales factores de riesgo para sepsis neonatal. El estándar de oro del diagnóstico de sepsis neonatal es el hemocultivo, aunque también en este momento se usan los reactantes de fase aguda como la PCR y la procalcitonina que son los más estudiados, sin embargo tienen varios limitantes. Por ahora la IL-6, IL-8 y el CD64 son los biomarcadores más prometedores. Al día de hoy no existe un biomarcador perfecto para el diagnóstico. El tratamiento consiste en terapias de soporte, inicio de terapia antibiótica empírica con ampicilina y un aminoglucósido y una terapia antibiótica dirigida una vez se obtengan resultados de los hemocultivos.

CONCLUSIÓN: A pesar de los avances médicos la sepsis neonatal continúa siendo una de las principales causas de morbimortalidad principalmente en los recién nacidos con factores de riesgo por lo cual el personal de salud debe conocer esta patología, diagnosticarla a tiempo y ofrecer un tratamiento oportuno para así lograr incidir positivamente en el pronóstico de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: Sepsis, Neonato, Sepsis neonatal

ABSTRACT

OBJECTIVE: Identify the risk factors, diagnostic methods and treatments of neonatal sepsis based on the scientific literature between 2015 and 2020.

METHODOLOGY: A search was made for review articles and studies published in the following databases: Pubmed, EMBASE, ProQuest and Lilacs in a period from 2015 to 2020.

RESULTS: Prematurity, low birth weight and premature rupture of membranes were identified as the main risk factors for neonatal sepsis. The gold standard for the diagnosis of neonatal sepsis is blood culture, although acute phase reactants such as CRP and procalcitonin are also used at this time, which are the most studied, however they have several limitations. For now IL-6, IL-8, and CD64 are the most promising biomarkers. As of today there is no perfect biomarker for the diagnosis. Treatment involves supportive therapy, initial empirical antibiotic therapy of ampicillin and an aminoglycoside and a pathogen specific therapy once blood culture results are obtained.

CONCLUSION: Despite medical breakthroughs, neonatal sepsis is still one of the main causes of morbidity and mortality especially in newborns with risk factors, under the circumstances health workers must now this pathology, diagnose it in time and offer a proper treatment which influences positively the prognosis of these patients.

KEYWORDS: Sepsis, Neonate, Neonatal sepsis

INTRODUCCIÓN

La sepsis neonatal es una de las principales causas de morbimortalidad pediátricas en el grupo etario de 0-5 años, representa un problema de salud pública principalmente en países en vía de desarrollo por lo cual se han desarrollado programas de tamizaje prenatal, como el cultivo rectovaginal para disminuir la incidencia de esta patología.

Se clasifica en dos categorías de acuerdo al tiempo de presentación, la sepsis neonatal temprana puede ser debida a la infección del recién nacido como consecuencia de una corioamnionitis materna que puede producirse por infección ascendente desde el perineo materno o por diseminación a través de vía hematológica o linfática, también puede ocurrir contaminación del recién nacido al tener contacto directo con un canal de parto infectado, por lo anterior es importante tener en cuenta que la fuente de adquisición de patógenos más frecuente en este tipo de sepsis es la flora bacteriana vaginal materna. ⁽³⁾

Por otra parte la sepsis neonatal tardía es debida a microorganismo adquiridos luego del parto (infecciones nosocomiales o de la comunidad) aquí juega un papel relevante los factores de riesgo asociados como prematuridad, bajo peso, necesidad de hospitalizaciones prolongadas, catéteres centrales y ventilación mecánica, es así como los principales gérmenes encontrados en la sepsis neonatal tardía son gram positivos en un 48%, gram negativos en un 18% y un 12% infecciones fúngicas. ⁽³⁾

Al ser una enfermedad prevalente y una causa importante de morbimortalidad en los neonatos, se hace relevante su estudio con el fin de conocer la enfermedad, su presentación clínica y sus factores de riesgo a fin de ofrecer un manejo adecuado e impactar positivamente en el desenlace de estos pacientes.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sepsis neonatal se define como una condición sistémica de origen bacteriano, viral o fúngico ya sea sospechada o demostrada microbiológicamente asociada a cambios hemodinámicos y otras manifestaciones clínicas ^{(4),(5)} que pueden llevar a una disfunción orgánica múltiple severa e irreversible como consecuencia de una respuesta anormal del huésped a la infección. ⁽⁶⁾ Esta ocurre en el período neonatal el cual está comprendido dentro de los primeros 28 días de vida en los neonatos a término (>37 semanas de gestación) y en los recién nacidos pretérmino (<37 semanas de gestación) hasta 4 semanas luego de la fecha esperada de parto. ⁽⁷⁾

Dentro de los factores de riesgo asociados a esta condición clínica encontramos situaciones maternas como la ruptura prematura de membranas amnióticas, parto prematuro <37 semanas de gestación, factores neonatales tales como el sexo masculino, bajo peso al nacer, necesidad de ventilación asistida, estancias prolongadas en la unidad neonatal, maniobras invasivas, un estado cardiopulmonar inestable entre otros. ⁽⁸⁾ Como posibles desenlaces de esta patología se encuentra la mortalidad como consecuencia inmediata y trastornos severos del neurodesarrollo a largo plazo⁽⁶⁾, condiciones que afectan de una manera significativa al núcleo familiar.

El diagnóstico de sepsis neonatal inicia con la sospecha clínica, no obstante su presentación clínica es muy insidiosa e inespecífica, ya que no hay síntomas patognomónicos; el estándar de oro para el diagnóstico es el hemocultivo, también se usan clásicamente los reactantes de fase aguda como la PCR y la procalcitonina que son los más estudiados y han demostrado funcionar, además de ser costo-efectivos, sin embargo no son los ideales ya que tiene ciertas limitaciones como en el caso de la PCR la baja sensibilidad en las etapas temprana por la demora del aumento de sus niveles desde el inicio de la sepsis y en el caso de la procalcitonina su elevación fisiológica después del nacimiento, sin embargo actualmente se están llevando a cabo investigaciones con otros biomarcadores que han mostrado ser más prometedores para el diagnóstico pero todavía no son utilizados en la clínica ya que

su disponibilidad en los laboratorios clínicos es baja, por el momento solo se encuentran en laboratorios de investigación y no son costo-efectivos. ^{(5), (9), (10), (11)}

En cuanto al tratamiento además del abordaje inicial para la estabilización del paciente que suele ser similar en la literatura, existen diferencias en las propuestas de manejo antibiótico de acuerdo al país, tiempo de presentación y si la adquisición del cuadro infeccioso se dio en el hospital o en la comunidad por lo que es oportuno estudiar las opciones de manejo publicadas recientemente. ^{(4), (12)}

En cuanto a los datos epidemiológicos a nivel global se sabe que la prevalencia de sepsis neonatal es de 1-10 por cada 1000 nacidos vivos, siendo un problema menor en los países desarrollados que en los países en vía de desarrollo donde la mortalidad asociada supera el 50%. ⁽¹³⁾ En los países en vía de desarrollo la sepsis diagnosticada clínicamente está presente entre 49 a 170 por cada 1000 nacidos vivos y el diagnóstico de sepsis por cultivo en 16 por cada 1000 nacidos vivos. Por otra parte en los países desarrollados la incidencia de sepsis neonatal temprana es de 0.9 a 1.5 por cada 1000 nacidos vivos y la incidencia de sepsis neonatal tardía es de 3 a 3.7 por cada 1000 nacidos vivos. ⁽¹¹⁾

En Colombia según datos del Instituto Nacional de Salud (INS) para el año 2014 se registraron 7.24 muertes neonatales por mil nacidos vivos, sin embargo los datos epidemiológicos tienen gran variabilidad entre áreas urbanas y rurales, grupos étnicos y departamentos, siendo Vichada, el Archipiélago de San Andrés y Providencia y Chocó, los departamentos con cifras más altas, por encima del promedio nacional. ⁽¹⁴⁾

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente es importante reconocer la relevancia de esta patología e indagar a profundidad sobre los factores de riesgo, métodos diagnóstico y alternativas de manejo registrados en la literatura en los últimos años. Por lo tanto, se propone la siguiente pregunta de investigación.

¿Cuales son los factores de riesgo, métodos diagnósticos y tratamiento de la sepsis neonatal basado en la literatura científica entre 2015 a 2020?.

3. OBJETIVOS

Objetivo General

Identificar los factores de riesgo, métodos diagnósticos y tratamientos de la sepsis neonatal con base en la literatura científica entre 2015 a 2020

Objetivos Específicos

- Describir características generales de los artículos
- Determinar los factores de riesgo que pueden generar sepsis en los neonatos
- Describir las opciones diagnósticas para sepsis neonatal
- Establecer las opciones de tratamiento recientes para sepsis neonatal

4. JUSTIFICACIÓN

La sepsis neonatal entendida como la situación clínica derivada de la invasión y proliferación de cualquier germen patógeno dentro de un fluido estéril como la sangre o el líquido cefalorraquídeo del recién nacido continúa siendo la principal causa de morbilidad y complicaciones en las unidades neonatales, lo que implica un grave problema de salud pública, no solo en nuestro medio sino a nivel global.^{(3),(4),(7)}

El diagnóstico de sepsis neonatal principalmente en sus primeras etapas constituye un desafío clínico para el médico por su presentación insidiosa, por lo tanto se debe reconocer muy bien sus primeras manifestaciones principalmente en aquellos recién nacidos con factores de riesgo pre y perinatales, así mismo estar atentos a sutiles manifestaciones clínicas ya que en el neonato no hay síntomas patognomónicos de esta patología y conocer además los cambios en los parámetros de los exámenes de laboratorio.⁽⁵⁾

Todo lo anterior puede llevar a sobrediagnosticar o subvalorar esta enfermedad, por lo que se hace necesario tener bases y conocimientos adecuados para poder sospechar, diagnosticar y manejar de manera oportuna y adecuada basándose en fundamentos clínicos y paraclínicos adecuados.⁽¹¹⁾

Esta revisión pretende mostrar de una manera simple y entendible, conceptos actuales, que permitan entender desde la definición, pasando por los factores de riesgo, manifestaciones clínicas, apoyo diagnóstico y posibilidades de manejo, para lograr que todos los actores relacionados con el manejo del recién nacido como médicos, enfermeras, paramédicos y administradores de salud tengan un buen conocimiento de esta enfermedad. Con esto queremos brindar una herramienta de consulta global y específica que sea útil y contenga información actualizada para los interesados en este tema.

5. MARCO TEÓRICO

5.1 Marco conceptual

5.1.1 Epidemiología

Pese a todos los avances en medicina, pediatría y neonatología y al desarrollo de la tecnología en medicina de las unidades de neonatología, la sepsis neonatal continúa siendo la principal causa de mortalidad y morbilidad infantil en el periodo neonatal principalmente en recién nacidos con factores de riesgo y en los países en vía de desarrollo. Anteriormente la sepsis neonatal temprana (inicio de sintomatología durante los 3 primeros días de vida) era frecuente debido a infecciones por estreptococo del grupo B y *Escherichia coli* adquiridos desde el tracto genital de la madre en el momento del parto, posteriormente debido a las intervenciones en salud mediante los programas de prevención como el tamizaje del estreptococo del grupo B por medio de cultivo rectovaginal⁽¹⁴⁾ se ha logrado reducir significativamente su incidencia. Actualmente la forma de presentación más frecuente es la sepsis tardía (presentación de sepsis después de los 3 primeros días de vida) que es causada por patógenos adquiridos durante la estancia hospitalaria (principalmente en la unidad de cuidados intensivos neonatal) o durante el período perinatal, las bacterias gram positivas como el *staphylococcus coagulasa negativo* (bacterias relacionadas con la utilización de catéteres) son las de mayor incidencia y en segundo lugar a *staphylococcus aureus*.⁽¹⁵⁾

Recientemente los microorganismos multirresistentes (especialmente los microorganismos gram-negativos) han emergido como patógenos de relevancia clínica en la presentación de casos de sepsis neonatal, dentro de estos se encuentran enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, *staphylococcus metilino-resistentes*, *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa y *acinetobacter baumannii* multirresistentes.⁽¹⁶⁾

En Estados Unidos la incidencia de sepsis neonatal bacteriana varía de 1 a 4 por cada 1000 nacidos vivos. En cuanto al género los recién nacidos de sexo masculino tienen mayor incidencia de sepsis que el sexo femenino, sin embargo esta asociación no se ha visto en los infantes pretérmino⁽⁴⁾

En el metanálisis de Desalegne, A et. al (2019) publicado por Elsevier, se estudiaron las estadísticas en países en vía de desarrollo como Nigeria, Nepal, Tanzania, Etiopía, Egipto, Bangladesh, Sudán, Indonesia, Zambia, India, Sri Lanka, Uganda, Haití, Kenya, Ghana, Sudáfrica, Camerún, Brasil, México, Jamaica y Nepal donde se encontró que aproximadamente 7000 neonatos mueren diariamente, lo que corresponde al 47% del total de las muertes en niños menores de 5 años. La causa principal de sepsis en estos países es de origen bacteriano siendo los patógenos más frecuentes las especies *Klebsiella*, los *staphylococcus coagulasa* negativos y el *staphylococcus aureus* ⁽¹⁷⁾

En Latinoamérica la sepsis neonatal tiene una incidencia de 3.5 a 8.9 por cada 1000 nacidos vivos.⁽¹⁴⁾

En Colombia la infección neonatal se encuentra como la primera causa de fallecimientos neonatales, el bajo peso al nacer y la prematuridad se encuentran como factores principales de riesgo asociados y la ruptura prematura de membranas como el antecedente más prevalente.⁽¹⁴⁾

5.1.2 Definición

Definir la sepsis neonatal significa concatenar de una manera adecuada, las condiciones previas al nacimiento, el parto, los factores de riesgo, la clínica y los paraclínicos en un paciente altamente susceptible.

Es así como se podría definir la sepsis neonatal como una patología de origen bacteriano, viral o fúngico asociado a cambios hemodinámicos con aislamiento del patógeno en una muestra de sangre, líquido cefalorraquídeo o fluidos corporales con manifestaciones clínicas como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o SIRS en un recién nacido con factores de riesgo.

⁽⁶⁾ Además para definir sepsis neonatal es muy importante tener en cuenta que el periodo neonatal va desde el nacimiento hasta los primeros 28 días de vida del bebé a término y hasta 4 semanas después de la fecha de parto para un recién nacido pretérmino. ⁽⁷⁾

En otras definiciones tiene especial relevancia patologías postnatales como la septicemia secundaria a neumonía, meningitis, osteomielitis, artritis e infecciones del tracto urinario ⁽⁸⁾ y excluye las infecciones superficiales como la conjuntivitis y las infecciones de las cavidades orales. ⁽¹⁸⁾

5.1.3 Clasificaciones de sepsis

La sepsis neonatal puede ser clasificada en dos categorías que se basan en el tiempo en que se inician los síntomas es así como se clasifica en sepsis temprana y sepsis tardía.

Es de anotar que esta clasificación es importante para tener herramientas en cuanto al inicio del manejo antibiótico empírico.

5.1.3.1 Sepsis temprana

La sepsis temprana se da cuando las manifestaciones clínicas se presentan en las primeras 72 horas de vida o infecciones que ocurren en los primeros 7 días, normalmente estas infecciones son adquiridas en el periodo pre y perinatal generalmente por transmisión vertical de la madre al hijo ⁽⁴⁾, los organismos que más se han aislado en este tipo de infección son los streptococcus del grupo B, seguidos de Gram negativos en especial la Escherichia coli, y el staphylococcus aureus.⁽⁷⁾

5.1.3.2 Sepsis tardía

En la sepsis tardía las manifestaciones clínicas inician después del séptimo día de vida y son atribuidas a organismos comunitarios o a organismos nosocomiales en neonatos con larga estancia hospitalaria como son los prematuros en los cuales predominan los staphylococcus coagulasa negativos.^{(4),(7)}

5.1.4 Factores de riesgo

5.1.4.1 Factores de riesgo asociados al neonato

El factor de riesgo asociado mayormente a la presentación de sepsis neonatal además de la prematuridad es el bajo peso al nacer, los neonatos con estas condiciones tienen de 3 -10 veces mayor incidencia de infección que los neonatos a término y con peso normal al nacer. Además los neonatos pretérmino usualmente requieren accesos intravenosos prolongados, intubación endotraqueal y otros procedimientos invasivos que proveen un punto de acceso para los microorganismos.⁽⁴⁾

Otro factor a tener en cuenta es el sexo ya que se ha reportado una mayor incidencia de sepsis en los recién nacidos en el sexo masculino, que además son más sensibles a ambientes adversos perinatales y postnatales los cuales aumentan el riesgo de presentación de esta patología. Estudios han demostrado que los neonatos del sexo masculino tienen mayor necesidad de soporte respiratorio lo que aumenta el riesgo de colonización por microorganismos, empeorando su pronóstico.⁽⁷⁾

Adicionalmente se ha encontrado que una disfunción del sistema inmune y la ausencia de adquisición de anticuerpos maternos IgG transplacentarios pueden incrementar el riesgo de infección en los prematuros.⁽⁴⁾

Por último otro de los factores asociados al desarrollo de sepsis neonatal es la deficiencia de vitamina D, está más allá de su papel protagónico en las funciones biológicas como su rol en el metabolismo calcio-fosfato-hueso, también ejerce un papel importante en la inmunidad ya que participa en la proliferación de células T, el recambio de isotipos de inmunoglobulina como por ejemplo de la IgM a la IgG y en la liberación de citoquinas. La 1,25 dihidroxivitamina D estimula al sistema inmune innato para incrementar la producción de péptidos antimicrobianos como la catelicidina y su forma activada LL-37, defensinas beta 2 y beta 3 que tienen un amplio espectro en las actividades antimicrobianas en contra de virus bacterias y hongos.⁽¹⁹⁾

Debido a su participación en los mecanismos de la respuesta inmune, la deficiencia de la vitamina D se ha visto asociada a la presentación de sepsis neonatal temprana.⁽²⁰⁾

5.1.4.2 Factores de riesgo maternos

Uno de los principales factores de riesgo materno identificados entre otros es la corioamnionitis que es la inflamación aguda de las membranas y el corion de la placenta ya sea por diseminación de infecciones por vía hematológica o linfática o más frecuentemente en madres con ruptura prematura de membranas ovulares, esta condición predispone a la colonización por vía ascendente desde el periné materno y al desarrollo de sepsis neonatal temprana especialmente por gérmenes como el streptococcus del grupo B.⁽²¹⁾ El diagnóstico puede ser clínico, microbiológico (cultivos positivos de corion o de líquido amniótico) o histopatológico

(evidencia microscópica de infección o inflamación de la placenta), los criterios de gibbs que se muestran en la **tabla 1** son utilizados para el diagnóstico clínico.

En ocasiones pueden faltar signos clínicos como la fiebre en una paciente con probable corioamnionitis en estos casos usamos los criterios de corioamnionitis subclínica mostrados en la tabla 2.⁽²²⁾

Tabla 1. Criterios de Gibbs

Debe presentarse con fiebre materna + 2 de los siguientes criterios

Leucocitosis materna (>15.000 cel/mm ³)
Taquicardia materna (>100 lpm)
Taquicardia fetal (>160 lpm)
Hipersensibilidad uterina
Líquido amniótico maloliente

Fuente: Adaptado de sepsis neonatal de inicio precoz, Porres, M et.al (2019)

Tabla 2. Criterios de corioamnionitis subclínica

Glucosa <15 mg/dl en líquido amniótico
Presencia de microorganismos en la tinción de Gram
Presencia de >30 leucocitos/mm ³ en líquido amniótico
Cultivo de líquido amniótico positivo

Fuente: Adaptado de sepsis neonatal de inicio precoz, Porres, M et.al (2019)

5.1.5 Diagnóstico

Para el diagnóstico de sepsis neonatal debemos considerar varios factores como son control prenatal, condición social, edad gestacional, parto, peso al nacer, signos clínicos, síntomas y exámenes paraclínicos e imagenológicos.

Primero se debe hacer un examen físico exhaustivo donde el neonato tiene que estar desnudo en un ambiente con temperatura adecuada, se debe evaluar la postura, el tono, el color de la piel, el nivel de actividad que presenta, la perfusión distal, se deben tener en cuenta los signos vitales, observar la mecánica respiratoria, auscultar el tórax, observar y palpar el abdomen, además de evaluar las extremidades, todo esto buscando signos sutiles de infección.⁽⁷⁾

Existen múltiples algoritmos para el diagnóstico de sepsis neonatal, estos se basan principalmente en factores de riesgo prenatales, perinatales así como en examen físico manifestaciones clínicas de respuesta inflamatoria sistémica neonatal y resultados de laboratorio. al momento no se ha logrado encontrar una escala o puntaje que sea considerablemente confiable para el diagnóstico de sepsis neonatal.⁽⁴⁾

5.1.5.1 Presentación clínica

La presentación clínica de la sepsis neonatal por lo general es inespecífica, es así como podemos encontrar inicialmente alteraciones de la temperatura (hipotermia, hipertermia), hemodinámicas (hipotensión, hipoperfusión, palidez), taquicardia o bradicardia, dificultad respiratoria, apnea, acidosis metabólica, cianosis, irritabilidad, letargia, convulsiones, rechazo e intolerancia a la vía oral, distensión abdominal, ictericia, petequias, púrpura y sangrado. en etapas más avanzadas se puede apreciar complicaciones como falla ventilatoria, hipertensión pulmonar, falla cardiaca, shock, falla renal, falla hepática, edema cerebral, trombosis, insuficiencia adrenal, disfuncion de la médula ósea (neutropenia, trombocitopenia o anemia) y coagulación intravascular diseminada.⁽⁴⁾

5.1.5.2 Paraclínicos

Son múltiples los estudios paraclínicos y de imágenes en los que nos podemos apoyar ante una sospecha clínica de sepsis neonatal. Podemos iniciar nuestro estudio solicitando un hemograma donde evaluaremos el conteo de neutrófilos, los neutrófilos absolutos, el hematocrito y la hemoglobina en busca de anemia, plaquetas y demás parámetros enmarcados en este examen, igualmente los reactantes de fase aguda (PCR, procalcitonina, proteína amiloide A sérica, proteína de unión a lipopolisacárido), así como los hemocultivos que deben ser extraídos de dos diferentes vías, estos pueden ser negativos incluso cuando el neonato presente signos y síntomas de infección. Los cultivos más significativos usualmente son positivos a las 24 horas.⁽⁷⁾

Otro tipo de cultivos pueden ser tomados de muestras de secreciones traqueales, de aspirado endotraqueal, líquido cefalorraquídeo (la punción lumbar hace parte del screening de sepsis), aspirados gástricos, también se debe solicitar uroanálisis y urocultivo intentando buscar focos infecciosos.⁽⁷⁾

Dentro de las imágenes que debemos solicitar están la radiografía de tórax en busca de un foco de infección pulmonar, la radiografía de abdomen y la ecografía abdominal.⁽⁷⁾

En cuanto a los reactantes de fase aguda se ha demostrado que la PCR es uno de los biomarcadores más específicos pero tiene como limitante una baja sensibilidad lo cual limita su valor para el diagnóstico de sepsis neonatal, este biomarcador se eleva dentro de las primeras 6-10 horas y alcanza su pico 2-3 días después del comienzo de la infección, también se ha evaluado la procalcitonina pero se ha demostrado que puede generar falsos negativos hasta en el 28% de casos, este reactante se eleva dentro de las primeras 4 horas del inicio y alcanza su pico máximo de concentración en suero a las 18-24 horas, otros reactantes de fase aguda son la proteína amiloide A sérica que es sintetizado en el hígado y está regulado por la IL-6 y TNF- α , además está involucrado en quimiotaxis, inmunomodulación y regeneración tisular y la

proteína de unión a lipopolisacárido sintetizada en los hepatocitos y en las células epiteliales y musculares, pero esta no diferencia entre el síndrome de respuesta de inflamación sistémica infecciosa y no infecciosa. ^{(5),(9)}

Por otro lado la IL-6 tiene una alta sensibilidad pero luego de 24 horas esta se reduce por lo que este biomarcador se debe utilizar ante la sospecha de sepsis neonatal en las primeras horas de vida.⁽⁹⁾ Otras interleucinas usadas son la IL-1b la cual se eleva en el plasma del cordón umbilical después de un parto vaginal inducido o de una cesárea de urgencia, IL-8 que es un agente activador de neutrófilos activada por los fagocitos lo que resulta en el desarrollo de inflamación sistémica y el TNF-a que está implicado en la inflamación sistémica y es miembro de un grupo de citocinas que estimulan la reacción de fase aguda. ⁽⁵⁾

Otras formas de diagnóstico que están siendo estudiadas son los biomarcadores como el CD14 soluble que es un biomarcador que puede estar afectado por la duración del parto y la edad cronológica, CD64 que se expresa extensivamente en la superficie de los neutrófilos durante infecciones bacterianas, el CD11B es una subunidad de la B2-integrina y es expresada en bajas concentraciones en neutrófilos inactivos, la Lectina de unión a manosa que se eleva y se correlaciona con el riesgo de infección en neonatos por mutaciones en la región promotora y la Hepsidina que es un reactante de fase aguda que se expresa en neutrofilos y macrófagos, el cual es sintetizado por hepatocitos y estimulado por los lipopolisacáridos y la respuesta de IL-6 a los microorganismos. ^{(5),(10)}

Además se ha evaluado la identificación de sepsis a través de la elaboración del perfil de expresión genética. ⁽⁵⁾

5.1.5.2.1 Hematología

5.1.5.2.1.1 cultivos

El gold standard establecido para el diagnóstico de sepsis neonatal es el hemocultivo sin embargo este examen diagnóstico posee limitantes como el bajo volumen de sangre que puede

ser extraído de un neonato, la presencia de baja o intermitente bacteriemia y la exposición a antibióticos de la madre en el parto o en el intraparto que pueden afectar el resultado de esta prueba y así un retraso en el diagnóstico.⁽⁵⁾ El volumen de sangre extraído de un recién nacido para el hemocultivo va de 0.5-1 ml, en volúmenes menores a 0.5 los cultivos pueden dar un recuento bajo de colonias en un 60% produciendo falsos negativos por consiguiente es recomendable la toma de mínimo dos cultivos obtenidos de dos diferentes vías para aumentar el rendimiento de esta prueba.⁽¹¹⁾

Otra limitante que tiene el hemocultivo es diferenciar si el organismo en crecimiento corresponde a una infección verdadera o a una contaminación para esto podemos tener en cuenta el crecimiento del mismo germen en los dos cultivos, el tiempo en el que se inicie el crecimiento en los medios de cultivo, la cantidad de colonias en crecimiento y el sitio de donde se obtuvo la muestra para el cultivo, es así como el valor predictivo positivo de la bacteriemia verdadera mejora cuando hay un crecimiento del mismo organismo en múltiples cultivos (≥ 2), por consiguiente el resultado positivo en un solo cultivo es sugerente de contaminación, igualmente aquellos cultivos que inician un crecimiento bacteriano entre 48-72 horas igualmente sugieren contaminación, existe poca evidencia en la literatura que nos muestre que una determinada cantidad de crecimiento de colonias puede diferenciar la bacteriemia real de la contaminación por esto cultivos positivos con baja cantidad de conteo de colonias tomados de recién nacidos con alto riesgo de sepsis no deben tomarse como contaminación sino como positivos.⁽²³⁾

Otra importante observación en lo que respecta a los recién nacidos poli-invadidos son los cultivos tomados de vías vasculares centrales o periféricas, las muestras obtenidas de los catéteres vasculares pueden representar una bacteremia real, una contaminación o una colonización de estos dispositivos, para poder diferenciar si estamos ante una bacteremia real se recomienda tomar muestras tanto del catéter como de una vía periférica esperando el crecimiento del mismo germen.⁽²³⁾

5.1.5.2.1.2 Hemograma

El conteo de células sanguíneas en el periodo neonatal es complejo de interpretar, ya que los valores tienen gran variabilidad que depende de la edad gestacional y de la edad postnatal, así como de factores maternos como diabetes, preeclampsia, consumo de tabaco y de factores gestacionales como patologías placentarias (desprendimiento de placenta, hematomas placentarios, placenta pequeña, calcificaciones placentarias) y prolapso de cordón, asimismo, los cambios hematológicos pueden depender de la severidad de la sepsis neonatal, del consumo periférico y de la reserva de la médula ósea (la cual se encuentra específicamente disminuida en pacientes pretérmino), en esta patología las células que más se van a ver afectadas serán los leucocitos y las plaquetas más que los eritrocitos.⁽²⁴⁾

Existe una escala de puntuación hematológica (HSS) formulada por Rodwell et. al (**Tabla 3**) la cual es un sistema fácil de usar, aplicable a esta patología y muy costo efectiva, es una escala donde se plantean siete parámetros el primero será el conteo total de leucocitos (tiene baja sensibilidad (23.63%) y una alta especificidad (71.27%)), seguido del conteo total de los PMN (tiene alta especificidad (91.04%) VPP (80%), VPN (73.94%) y una baja sensibilidad (52.75%)), el conteo de PMN inmaduros (con alta especificidad (92.91%), PPV (84.17%), sensibilidad (55.49%) y un NPV (75.45%)), un ratio elevado de PMN totales:PMN inmaduros (tiene una menor sensibilidad (35.82%) y PPV (39.17%) con alta especificidad (72.76%) y NPV (59.09%)), ratio de PMN inmaduros: PMN maduros ≥ 0.3 (con la menor sensibilidad (25.8%) con un bajo PPV(26.50%), pero con una alta especificidad (74.1%) y NPV(60.2%)), un conteo plaquetario $\leq 150.000/mm^3$ (con una alta especificidad (78.73%) y NPV (63.94%) y una baja sensibilidad (34.62%) y PPV (52.50%)), y un cambio degenerativo pronunciado en los PMN (con una alta especificidad (86.19%) y NPV (70%), pero con una baja sensibilidad (45.60%) y PPV(69.17%)) otros parámetros leucocitarios como el conteo de neutrófilos, el volumen de monocitos, la conductividad, la dispersión y el ancho de distribución de volumen pueden ser útiles para los diagnósticos diferenciales.^{(3), (25)}

Tabla 3. Sistema de puntuación hematológica (Rodwell RL et al.,)

Criterios	Anormalidades	Puntaje
1. Conteo total de leucocitos	$\leq 5000/\mu\text{l}$	1
	≥ 25000 al nacimiento	1
	≥ 30000 - 12-24 horas	1
	≥ 21000 del día 2 en adelante	1
2. Conteo total de neutrófilos	1800-5400	0
	Sin visualización de PMN maduros	2
	Aumentado / Disminuido	1
3. Conteo de neutrófilos inmaduros	600	0
	>600 (aumentado)	1
4. Ratio neutrófilos inmaduros: neutrófilos totales	0.120	0
	> 0.120 (aumentado)	1
5. Ratio neutrófilos inmaduros: neutrófilos maduros	<0.3	0
	≥ 0.3 (aumentado)	1
6. Cambios degenerativos en los neutrófilos	Granulaciones tóxicas / Vacuolización citoplasmática	1
7. Conteo de plaquetas	$\leq 150000/\mu\text{l}$	1

Fuente: Adaptado de Basic hematological scoring system - Is it the most accurate neonatal sepsis predictor ? Priyanka T et al.,

Tabla 4. Interpretación de la puntuación

Puntaje	Interpretación
≤ 2	Sepsis es poco probable
3 o 4	Sepsis posible
≥ 5	Sepsis o infección muy probable

Fuente: Adaptado de Basic hematological scoring system - Is it the most accurate neonatal sepsis predictor ? Priyanka T et al.,

5.1.5.2 Biomarcadores

Un biomarcador puede ser definido como cualquier parámetro que puede ser medido y provee información significativa acerca del diagnóstico de sepsis, se ha descubierto que estos biomarcadores ayudan en el diagnóstico temprano de la sepsis neonatal antes del comienzo de las manifestaciones clínicas así que el tratamiento puede iniciar tempranamente y el neonato puede ser manejado apropiadamente, el biomarcador ideal (**Tabla 5**) debe ser altamente sensible para no dejar pasar casos potenciales y altamente específico para evitar el sobretreatmento de pacientes que no están afectados, también se debe elevar tempranamente durante el curso de una infección y debe disminuir en un patrón significativo para que pueda ayudar a la toma de decisiones acerca del tiempo de manejo, además debe ser confiable y preciso con un alto valor predictivo. Otras características debe ser la habilidad de discernir entre los diferentes patógenos que pueden producir una sepsis, debe ser de bajo costo, rápido y que su medición sea a través de tecnología que sea de fácil acceso en la práctica clínica, sin embargo en el momento no hay un biomarcador que cumpla con la totalidad de las características. ^{(10), (26)}

Tabla 5. Características del biomarcador ideal para sepsis neonatal

Características
Vida media corta (aumento rápido con el inicio de la sepsis y una disminución rápida) Debe tener una alta sensibilidad (- 100%), especificidad (>85%), valor predictivo negativo (NPV) (-100%) y un valor predictivo positivo (PPV) (>85%) Debe discriminar la etiología de la sepsis Los niveles no deben aumentar con otra comorbilidad asociada Proporcionar al médico tiempo de intervenir para el tratamiento

Ser un guía para el inicio y la suspensión de antibióticos
Debe tener un valor estándar
Debe ser de confianza y preciso
Debe ser preciso al predecir la severidad
debe ayudar en la prognosis
La prueba debe ser fácilmente realizable
Los métodos para la medición deben estar fácilmente disponibles
Debe ser costo-efectivo
Los resultados deben salir rápidamente
Los resultados deben ser comparables entre diferentes laboratorios
Debe requerir una pequeña cantidad de muestra

Fuente: Adaptado de Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. Sharma D. et al.,

En la actualidad los biomarcadores más utilizados para el diagnóstico de la sepsis neonatal y en los que se están profundizando los estudios son los reactantes de fase aguda, las citoquinas y quemoquinas y antígenos de superficie celular.

5.1.5.2.2.1 Reactantes de fase aguda

Los reactantes de fase aguda son marcadores cuyos niveles aumentan o disminuyen en el paciente durante cualquier evento tisular o inflamación aguda.⁽²⁷⁾ Dentro de los reactantes de fase aguda tenemos:

5.1.5.2.2.1.1 PCR

La PCR es un péptido sintetizado por el hígado en respuesta a una infección o a un proceso inflamatorio, su síntesis es estimulada por citocinas como la IL-6, IL-1 y el TNF-a, es el marcador más estudiado, fácilmente disponible, y es la prueba que más se usa para el diagnóstico de sepsis neonatal, se ha demostrado que es un buen marcador diagnóstico, con una buena sensibilidad (9-83%) y especificidad, sin embargo presenta baja sensibilidad durante las fases tempranas de la infección debido a que su vida media es de 24-48 horas y toma alrededor

de 10-12 horas para que su nivel aumente haciéndolo poco fiable para el diagnóstico temprano de la sepsis neonatal, sin embargo la toma seriada a las 24 y 48 horas mejora la exactitud con una sensibilidad del 74-89% y una especificidad 74-95% además también es útil como parámetro de respuesta al tratamiento. ^{(3),(5),(10),(11),(26)}

Se han usado diferentes puntos de corte que van de 0.2-95 ml/l, sin embargo el más común es 10 mg/l. Como la PCR se eleva fisiológicamente durante 3 días después del nacimiento y es menor en prematuros, usar un solo valor para todos los recién nacidos no es óptimo por lo cual se deben generar rangos normales basados en la edad gestacional y en la edad posnatal. ⁽¹¹⁾

Los valores de la PCR pueden estar afectados por la ruptura prematura de membranas, fiebre materna, aspiración de meconio, distress fetal y depende de la etiología de la infección. ⁽¹¹⁾

5.1.5.2.2.1.2 Procalcitonina

La procalcitonina es el precursor de la calcitonina, es liberada por los monocitos y los hepatocitos bajo condiciones fisiológicas y patológicas, además actúa como un agente inmunomodulador, la PCT juega un papel al potenciar la respuesta vascular asociada al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Hay un aumento fisiológico que se ha descrito en bebés pretérmino y a término que se presenta en los primeros 2-4 días de vida. Debido a la estimulación con el TNF- α , la IL-6 y las células mononucleares de la sangre periférica después de la estimulación con lipopolisacáridos, en las infecciones bacterianas, las concentraciones de PCT pueden aumentar por encima de 1000 ng/ml. Los niveles de PCT no son afectados por los niveles de calcitonina, la vida media de la PCT es de 24-30 horas, sus niveles aumentan de 3-4 horas, llega a su máximo punto a las 6 horas y hace meseta hasta las 24 horas. La PCT es degradada por enzimas específicas que tienen una vida media de 25-30 horas, las concentraciones séricas de la PCT disminuyen rápidamente durante el tratamiento, por consiguiente PCT seriada sirve como marcador para el monitoreo de la respuesta antibiótica. ^{(10),(28)} Algunas de las limitaciones del uso de la PCT como marcador de infección incluye la asociación de niveles elevados de PCT con condiciones perinatales no infecciosas como la hemorragia intracraneal, encefalopatía hipóxica isquémica, ⁽²⁶⁾ en los recién nacidos su valor

durante los primeros días de vida es limitado, ⁽⁹⁾ en neonatos con peso al nacer normal el punto de corte que indica doble probabilidad de una sepsis nosocomial es >0.5 ng/mL, mientras que un valor de > 2.4 ng/mL en un neonato con bajo peso al nacer sugiere la necesidad de inicio de terapia antibiótica empírica, ⁽³⁾ una ventaja de la PCT es que el aumento del nivel no es afectado por la edad gestacional, tiene una sensibilidad del 92%, una especificidad del 97%, un valor predictivo positivo del 94% y un valor predictivo negativo del 96% en la sepsis neonatal temprana y en la tardía tiene una sensibilidad del 82-92%. ^{(10),(11)}

¿Cuales son los nuevos reactantes de fase aguda?

5.1.5.2.2.1.3 La proteína amiloide a sérica

Es una apolipoproteína que se produce predominantemente en el hígado, aunque también es secretada por otras células como las células endoteliales, los monocitos, y las células del músculo liso, es regulada por las citocinas IL-1 y el TNF-a y liberada en respuesta a una infección o proceso inflamatorio agudo, puede alterarse por la función hepática y el estatus nutricional del paciente, después de sus síntesis rápidamente se pega a un lipoproteína de alta densidad, afectando el metabolismo del colesterol durante la respuesta inflamatoria, estimulando la adhesión, la quimiotaxis, la fagocitosis y linfocitosis, se ha encontrado que es un marcador fiable en las primeras 24 horas del inicio de la infección con una sensibilidad del 96%, una especificidad del 95%, un valor predictivo positivo del 85% y un valor predictivo negativo del 99%, ⁽²⁷⁾ los niveles de la proteína amiloide a sérica cambian con la edad por lo cual la interpretación del resultado debe tener en cuenta la edad del paciente, los niveles más bajos se encuentran en la sangre del cordón umbilical, tiene un rol en la inflamación y estimula la secreción de IL-8 de los neutrófilos, se ha reportado que el punto de corte de 10 mug/ml mostró la sensibilidad del 95% y un valor predictivo negativo de 97% a las 0.8 - 24 horas del inicio de la sepsis. ^{(10),(28)} Sin embargo con el alto rango de niveles fisiológicos y la influencia que tiene la función hepática y el estado nutricional limitan su uso como predictor de severidad.

⁽²⁷⁾

5.1.5.2.2.1.4 Proteína de unión a lipopolisacárido

Es una molécula soluble de reconocimiento de patrones que juega un rol importante en la interacción con las endotoxinas liberadas durante un infección bacteriana gram-negativa, la LPB reconoce los patrones moleculares microbianos asociados a la bacteria para transportar la endotoxina a células efectoras inmunes CD14 en respuesta a la infección, cuando se une al componente LPS de la bacteria, forma un complejo que une al macrófago para iniciar la respuesta contra la infección, ^{(10), (27)} su fuente principal son los hepatocitos, las células epiteliales y musculares, un aumento rápido de LPB se ve dentro de las 6-8 horas desde el inicio de la infección aguda, otras ventajas de este biomarcador es que tiene un nivel estable con menos fluctuaciones fisiológicas en los dos primeros días de vida postnatal y son menos afectadas por otros eventos obstétricos. Los valores persisten elevados por más de 24 horas. ⁽¹⁰⁾

5.1.5.2.2.1.5 Lectina de Unión a la Manosa

Es una proteína plasmática que trabaja en la respuesta inmune innata al desencadenar la vía de la lectina del sistema complementario debido a la unión de varios microorganismos, esto lleva a un aumento de la opsonización y de la fagocitosis. El punto de corte a 0.5 mg/ml tiene una sensibilidad del 96.7% y una especificidad del 97.1% para el diagnóstico de sepsis neonatal. Una toma seriada es más útil para la detección de sepsis neonatal. Su aplicación está en fase de investigación. ⁽²⁸⁾

5.1.5.2.2.1.6 Hecpidina

La hepcidina es un péptido antimicrobiano altamente conservado que es sintetizado por los hepatocitos y juega un rol crítico en la inflamación como también en la homeostasis del hierro además es uno de los más recientes marcadores estudiados para el diagnóstico de sepsis neonatal. ⁽⁹⁾ Durante la respuesta inflamatoria, la IL-6 estimula los monocitos y los macrófagos para producir la hepcidina lo que limita la habilidad del hierro para invadir la bacteria, se ha reportado que tiene una sensibilidad del 76% y una especificidad del 100% cuando el punto de corte es de 92.2 ng/ml para sepsis neonatal tardía, los niveles de hepcidina encontrados en

sangre del cordón umbilical de pacientes con sepsis temprana sugieren que tiene un rol potencial en la identificación de esta y de pacientes con alto riesgo.⁽²⁶⁾

5.1.5.2.2.2 Interleucinas y quimiocinas

Las citocinas son proteínas de señalización, que regulan un alto rango de funciones biológicas incluyendo hematopoyesis, inmunidad innata y adquirida, inflamación, reparación, división y proliferación a través de la señalización extracelular, son secretadas por un diversas células del sistema inmune como los macrófagos, los linfocitos B, los linfocitos T, las células NK y los mastocitos.⁽²⁷⁾ La medición de los niveles de citocinas requieren de un equipo de laboratorio complejo y altamente especializado que actualmente se encuentran únicamente en los laboratorios dedicados a la investigación biología y bioquímica y no en los laboratorios clínicos por lo que su uso se implementará en un futuro.⁽²⁶⁾

5.1.5.2.2.2.1 IL-6

Es una citoquina pleiotrópica que es expresada por diferentes células en respuesta a una infección o un proceso inflamatorio, durante la respuesta inflamatoria la IL-6 es altamente producida y circula en concentraciones que pueden aumentar notoriamente desde 1–5 pg/ml a niveles más altos en casos severos.⁽²⁸⁾ La sensibilidad es de un 79% y la especificidad es del 94%.⁽²⁶⁾ Durante el inicio de la infección los linfocitos T y B son estimulados para producir la IL-6, que a su vez induce la producción de reactantes de fase aguda como la PCR en el hepatocito, tiene una limitación por su corta vida media, su nivel se normaliza después de las 24 horas del inicio de los antimicrobianos por lo cual la IL-6 tiene una ventana de oportunidad muy pequeña, limitando su uso práctico como parámetro precoz de sepsis.⁽²⁷⁾

5.1.5.2.2.2.2 IL-8

Es una citoquina proinflamatoria, la fuente de esta interleukina son los monocitos, macrófagos, fibroblastos y las células endoteliales. La IL-8 juega un rol en la migración y en la activación de neutrófilos durante la infección, sirve como marcador de infección y también puede correlacionar la severidad de la enfermedad, hay un aumento de los niveles de IL-8 después del

inicio de la infección entre las 2-4 horas seguido de una disminución rápida a las 4 horas haciéndolo útil como un marcador temprano de infección, tiene una sensibilidad de 81-91% y una especificidad del 70-94% cuando el punto de corte usado es 70-90 pg/mL, ^{(10), (26)} y cuando el punto de corte es 220.53 pg/ml tiene una sensibilidad de 72.48% y una especificidad de 80%.
(28)

5.1.5.2.2.3 TNF-a

Es una citoquina proinflamatoria, su fuente son los fagocitos activados y se produce durante la infección e inflamación sistémicas, las ventajas del TNF-a son que tiene un rápido aumento dentro de las 2-4 primeras horas desde el inicio de la infección, este aumento no es afectado por la edad gestacional o la edad posnatal, su punto de corte estudiado es de 12 pg/ml. ⁽¹⁰⁾

5.1.5.2.3 Antígenos de superficie celular

Los marcadores de superficie celular son proteínas unidas a la membrana plasmática de la célula y son expresadas de forma única por cada tipo de célula. Juegan un rol mayor en la comunicación intracelular, regulación inmune y el reconocimiento. ⁽²⁷⁾

5.1.5.2.3.1 CD64

Es un receptor Fc localizado en la glicoproteína de membrana que une el anticuerpo monomérico tipo IgG con una alta afinidad, es más comúnmente conocido como receptor 1 fc-gamma, estructuralmente está compuesto de un péptido señal que permite su transporte a la superficie de la membrana, tres dominios extracelulares de inmunoglobulina del tipo C2 usado para unir un anticuerpo, un dominio transmembrana hidrofóbico y una cola citoplasmática corta, tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad del 95%, ⁽²⁷⁾ puede ser cuantificado con exactitud en una 1 hora por citometría de flujo usando un volumen de sangre mínimo (50 µL), el aumento en los niveles de CD64 en la superficie de los granulocitos se puede detectar dentro de las 6 primeras horas de la infección bacteriana y seguir incrementando por las siguientes 24 horas, también se ha sugerido que la toma seriada de nCD64 puede ser usada como guía en la antibioticoterapia,⁽²⁶⁾ la expresión de CD64 juega un papel importante en la

inmunidad innata al promover la fagocitosis neutrofílica, este marcador puede combinarse con otro marcador hematológico de sepsis aumentando la sensibilidad y la especificidad en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana ya que tiene muchas de las características requeridas para ser un biomarcador ideal. ⁽¹⁰⁾

5.1.5.2.2.3.2 CD14 soluble

El CD14 es un antígeno de glicoproteína celular multifuncional que expresa glicosilfosfatidilinositol de forma anclada a la membrana o de forma soluble, está implicado en la identificación de un gran diversidad de productos bacterianos, incluyendo peptidoglicanos que son el complejo más importante de la pared celular en bacterias gram positivas, después de la unión del complejo LBP, el CD14 desencadena la vía de señalización proinflamatoria del receptor tipo toll 4 (TLR4) empezando así la respuesta inflamatoria. Los cambios de la concentración de CD14 están fuertemente asociadas con el curso y la severidad de la sepsis y el desenlace clínico del paciente, este marcador está asociado con la eficiencia de la respuesta inflamatoria y de la terapia antimicrobiana, ⁽²⁸⁾ es conocido como la presepsina, su sensibilidad es del 95% y la especificidad del 95%, puede ser medido vía inmunoensayo. ⁽²⁷⁾

5.1.5.2.2.3.3 CD11B

Es una subunidad de la molécula de adhesión B integrina, que es expresada débilmente por neutrófilos no activados, está implicada en varias funciones del neutrófilo durante la respuesta inflamatoria como la adhesión, diapédesis y fagocitosis. La infección bacteriana lleva a un aumento de los niveles dentro de los primeros 5 minutos, haciendo de esta un buen biomarcador para la detección temprana de sepsis neonatal, tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad del 95%. ⁽²⁷⁾

5.1.5.2.3 Perfil de expresión genética

El conocimiento de los factores de riesgo genéticos, si existen, puede ayudar con el diagnóstico rápido y la posibilidad de ayudar en la adaptación de la terapia para sepsis, por ejemplo polimorfismos en la lectina de unión a manosa que están asociados con un aumento del riesgo

de infecciones en niños, especialmente si hay otra causa preexistente de inmunodeficiencia. El tipo más común de variación genética es el polimorfismo de nucleótido simple que es una variante que ocurre en más del 1% de la población, las variantes que se estudian son escogidas debido a su función biológica y a la plausibilidad en alterar la función inmune y la susceptibilidad a la sepsis, se han visto genes que codifican para varios componentes de la respuesta inmune, como las citocinas, los receptores de las citokinas, factores endoteliales, de coagulación y genes relacionados a otros marcadores inmunes. El efecto acumulativo de las interacciones gen-gen pueden tener un impacto significativo en la susceptibilidad a la sepsis que las variantes individuales, estas interacciones pueden requerir análisis de la vía de datos de todo el genoma. ⁽²⁹⁾

La evaluación del perfil de la expresión genética y del fenotipo ha demostrado que puede ser un predictor de sepsis clínicamente relevantes, pruebas basadas en microensayo de expresión genética han sido evaluados en dos estudios donde han tenido una alta sensibilidad (95%) y especificidad (60%) lo que puede ser usado para reducir un uso inapropiado de antimicrobianos, las biofirmas de RNA pueden detectar pacientes con bacteriemia con un 94% de sensibilidad y 95% de especificidad. ⁽⁵⁾

Los estudios han identificado un papel preponderante de los marcadores genéticos que permiten individualizar la terapia antimicrobiana en pacientes con sepsis neonatal. ⁽²⁹⁾

5.1.6 Tratamiento

5.1.6.1 Terapia de fluidos

Cuando estamos ante la presencia de un recién nacido con sepsis y choque séptico secundario se hace inminente la canalización de una vía ya sea periférica o de tipo central, la más común y de más fácil acceso es la vena umbilical y si no es posible se procederá a asegurar una vía intraósea, esto para el inicio precoz de sustitución de volumen manteniendo así un adecuado gasto cardiaco y un adecuado transporte y entrega de oxígeno a la célula.

El volumen inicial en los recién nacidos es de 10 ml/kg durante un tiempo de 5-10 min que puede repetirse hasta una respuesta clínica adecuada, hay que tener en cuenta el manejo cuidadoso del volumen de líquidos administrado ya que la corrección rápida de una hipovolemia puede llevar a una producción de hemorragia intracraneal, edema pulmonar y/o reapertura del ductus arterioso.

En caso de signos de falla cardíaca como hepatomegalia o estertores en el examen pulmonar, se debe detener inmediatamente la terapia de fluidos.⁽⁶⁾

5.1.6.2 Soporte cardiovascular

La mayoría de los recién nacidos con sepsis presentan una disfunción miocárdica secundaria con bajo gasto cardíaco por lo que requieren de apoyo inotrópico y cronotrópico buscando un normal funcionamiento del gasto cardíaco y de su función en cuanto a la precarga y poscarga. Los medicamentos utilizados como primera línea de tratamiento son las catecolaminas como la dopamina y dobutamina 2-20 mcg/kg/min. En los casos de shock con hipotensión refractaria se recomienda el uso de epinefrina 0.1 - 2 mcg/kg/min en infusión continua si persiste una respuesta errática podemos recurrir al uso de la norepinefrina cuya dosis es 0.01 - 0.5 mcg/kg/min.⁽³⁰⁾

Si el gasto cardíaco es bajo y hay signos de alta resistencia vascular posterior a una alta dosis de epinefrina se debe considerar el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa como la milrinona en una dosis de 0.3-0.5 mcg/kg/min.⁽⁸⁾

5.1.6.3 Manejo de la vía aérea

En la actualidad y gracias al desarrollo de la investigación y del estudio de soporte ventilatorio neonatal se ha logrado una cuantiosa mejoría en cuanto a las indicaciones, el mantenimiento y el retiro del soporte ventilatorio en los recién nacidos con disfunción respiratoria secundaria a sepsis, cada vez contamos con mejor tecnología en cuanto a equipos y modalidades ventilatorias permitiendo la disminución del tiempo de ventilación y el jeso cada vez más acentuado de las modalidades ventilatorias no invasivas.

El soporte ventilatorio referente al recién nacido séptico se hace fundamental para asegurar una adecuada oxigenación celular, en un paciente con compromiso severo de su sistema respiratorio y hemodinámico.⁽³¹⁾

5.1.6.4 Tratamiento antibiótico empírico

Es primordial el inicio del tratamiento antibiótico empírico de manera precoz en todo neonato con sospecha de sepsis neonatal, disminuyendo de esta manera la morbimortalidad. Se hace necesario la toma de hemocultivos previo al inicio de la antibioticoterapia empírica buscando junto con la historia clínica un adecuado diagnóstico y una posible terapia dirigida.⁽⁴⁾

En general se recomienda que el manejo antibiótico se guíe por los patrones de bacterias aisladas en la unidad de cuidado intensivo neonatal donde se esté dando manejo o en caso de ser un caso externo en los microorganismos aislados frecuentemente en la comunidad.

Sepsis neonatal temprana

El tratamiento inicial debe administrarse de manera precoz cuando se sospeche sepsis neonatal, la antibioticoterapia empírica de primera línea se inicia de manera combinada con ampicilina cuya dosis debe ajustarse a la edad gestacional y al tiempo de vida generalmente las dosis varían entre 50 - 100 mg/kg cada 8 horas administrada por vía intravenosa en combinación con lo anterior se usa un aminoglucósido el más común es la gentamicina igualmente las dosis son ajustadas teniendo en cuenta la edad gestacional en semanas y las horas de vida cuya dosis es de 5 mg/kg iv cada 24 horas.

Se recomienda reservar las cefalosporinas de tercera o cuarta generación en caso de sospecha de meningitis por bacterias gram-negativas. Infecciones asociadas a bacilos gram negativos productores de betalactamasas requieren tratamiento con carbapenémicos como el meropenem.⁽¹²⁾

Sepsis neonatal tardía

La elección de una terapia empírica en este tipo de sepsis depende de si el neonato viene de la comunidad o si ha estado hospitalizado desde el nacimiento.⁽³²⁾ Para los neonatos admitidos de

la comunidad la terapia de primera línea es en ampicilina 75 mg/kg intravenosa cada 6 horas y gentamicina 5 mg/kg iv cada 24 horas. Por otra parte para los neonatos que han estado hospitalizados desde el momento del nacimiento se encuentran en mayor riesgo de tener infecciones por organismos multirresistentes por lo cual se recomienda tratamiento con una dosis inicial de vancomicina 20 mg/kg intravenosa seguida de una dosis de mantenimiento de 10 - 20 mg/kg cada 12 - 48 horas dependiendo del ajuste acorde a la creatinina sérica.⁽³³⁾

5.1.6.5 Tratamiento antibiótico dirigido

Una vez se haya identificado el patógeno causante del cuadro actual y el foco o los focos de infección se deben administrar los antimicrobianos apropiados según el caso.

5.1.6.5.1 Estreptococo del grupo B

Los estreptococos son una de las principales causas de infecciones perinatales incluyendo bacteremia, endometritis, infección intraamniótica, infecciones del tracto urinario durante la gestación o en el postparto inmediato e infecciones focales o sistémicas en los neonatos.

Una vez se haya identificado al estreptococo del grupo B como causa de la infección, el medicamento de elección es la penicilina G a una dosis de 50.000 U/kg/día intravenosa cada 12 horas para neonatos menores de 7 días y cada 8 horas de los 8 a los 28 días de vida. En caso de meningitis se recomienda una dosis de penicilina G intravenosa para neonatos menores de 7 días de 250.000 a 450.000 U/kg/día cada 8 horas y en mayores de 7 días de 450.000 a 500.000 U/kg/día cada 6 horas.⁽³³⁾

5.1.6.5.2 Escherichia coli

En pacientes sensibles a la ampicilina con sepsis por E. coli se puede tratar en monoterapia con ampicilina intravenosa en neonatos menores de 7 días de 50 mg/kg cada 12 horas y en neonatos mayores de 7 días 75 mg/kg cada 12 horas en un periodo de 10 días. En caso de que haya resistencia a la ampicilina se tiene como alternativa al cefotaxima intravenosa 50 mg/kg cada 12 horas.⁽³³⁾

5.1.6.5.3 Enterococos

Deberían ser tratados con antibióticos que contengan penicilina y aminoglucósidos que permitan proveer un efecto bactericida y de larga duración. Las infecciones por enterococos resistentes a la ampicilina son tratados con vancomicina sin la adición de un aminoglucósido.⁽⁴⁾

5.1.6.5.4 Staphylococcus aureus

La terapia inicial empírica consiste en vancomicina 15 mg/kg cada 6 horas y oxacilina 100 - 150 mg/kg/día dosis dividida cada 6 horas. Ante un staphylococcus aureus meticilino resistente con una concentración mínima inhibitoria mayor o igual a 4 µg/mL el medicamento de elección es vancomicina intravenosa 15 mg/kg cada 6 horas y gentamicina intravenosa 5 mg/kg iv cada 24 horas.⁽³⁴⁾

5.1.6.5.5 Staphylococcus coagulasa negativo

Debido a que la gran mayoría de estas bacterias son resistentes a los betalactámicos, la vancomicina intravenosa con una dosis inicial de 20 mg/kg y una dosis de mantenimiento de 15 mg/kg cada 24 horas se mantiene como el antibiótico de elección para las infecciones de este tipo. Si la bacteremia persiste se puede adicionar rifampicina.⁽³⁵⁾

El linezolid intravenosa 10 mg/kg cada 12 horas y la daptomicina son terapias alternativas que se deberían reservar para el fallo de las terapias de primera línea.⁽⁸⁾

5.1.6.6 Duración del tratamiento

Mientras que la terapia antibiótica debe iniciarse lo más pronto posible debe suspenderse tan pronto como se descarte un proceso de sepsis teniendo en cuenta lo siguiente:

5.1.6.6.1 Sepsis neonatal temprana

- Suspender la terapia antibiótica cuando se sospeche la infección pero el bebé esté asintomático, no hay un aumento en la PCR y los cultivos son negativos a las 36 - 48 horas.

- Proveer cinco días más de terapia antibiótica cuando se tengan cultivos negativos pero la PCR se mantenga elevada.
- Si se evidencia neumonía por radiografía de tórax pero se tienen hemocultivos negativos administrar terapia antibiótica por 5 días más.
- Si los hemocultivos son positivos pero los cultivos de líquido cefalorraquídeo son negativos se recomienda administrar tratamiento por mínimo 10 días en gram positivos y 14 días en gram negativos.
- Con cultivos positivos para líquido cefalorraquídeo y/o diagnóstico clínico de meningitis se puede requerir tratamiento por al menos 21 días dependiendo del microorganismo aislado.⁽³¹⁾

5.1.6.6.2 Sepsis neonatal tardía

- Si se sospecha infección, el bebé es asintomático y tiene cultivos negativos a las 36-48 horas se debe suspender la terapia antibiótica.
- En la terapia antibiótica iniciada por una alta sospecha de infección con reporte de cultivos en sangre negativos pero con una PCR elevada se debe garantizar que se continúe la terapia empírica al menos por 5 días más.
- Si los cultivos en sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR) son positivos se debe administrar tratamiento por un mínimo de 10 días en microorganismos gram positivos y mínimo 14 días en microorganismos gram negativos.
- Si se aísla un *Staphylococcus aureus* se debe administrar tratamiento por al menos 14 días ya que puede estar en otros tejidos.
- Con un cultivo positivo en LCR y/o diagnóstico clínico de meningitis se requiere tratamiento por al menos 21 días dependiendo del microorganismo aislado.
- En caso de osteomielitis, endocarditis y abscesos profundos que no son aptos para drenaje quirúrgico puede requerir varias semanas de terapia antibiótica.

La duración del tratamiento puede requerir una extensión en aquellos pacientes con una resolución del cuadro clínico y microbiológico lento.⁽³¹⁾

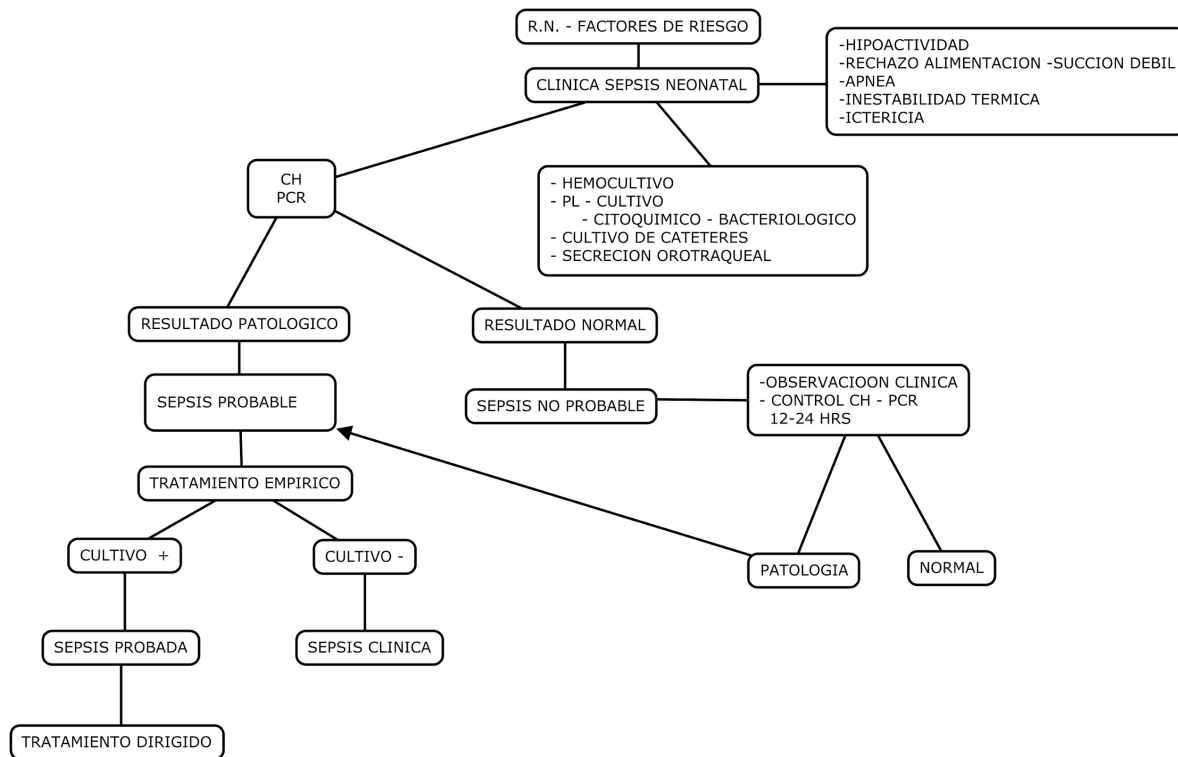
Tabla 6. Resumen

	SEPSIS NEONATAL TEMPRANA	SEPSIS NEONATAL TARDÍA
Definición	<p>Es una patología de origen bacteriano, viral o fúngico asociado a cambios hemodinámicos con aislamiento del patógeno en una muestra de sangre, líquido cefalorraquídeo o fluidos corporales con manifestaciones clínicas como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o SIRS en un recién nacido con factores de riesgo.⁽⁶⁾ Además para definir sepsis neonatal es muy importante tener en cuenta que el período neonatal va desde el nacimiento hasta los primeros 28 días de vida del bebé a término y hasta 4 semanas después de la fecha de parto para un recién nacido pretérmino.⁽⁷⁾</p>	
Epidemiología	<p>A nivel global se sabe que la prevalencia de sepsis neonatal es de 1-10 por cada 1000 nacidos vivos⁽¹³⁾ En los países en vía de desarrollo la sepsis diagnosticada clínicamente está presente entre 49 a 170 por cada 1000 nacidos vivos y el diagnóstico de sepsis por cultivo en 16 por cada 1000 nacidos vivos. En los países desarrollados la incidencia de sepsis neonatal temprana es de 0.9 a 1.5 por cada 1000 nacidos vivos y la incidencia de sepsis neonatal tardía es de 3 a 3.7 por cada 1000 nacidos vivos.⁽¹¹⁾ En Estados Unidos la incidencia de sepsis neonatal bacteriana varía de 1 a 4 por cada 1000 nacidos vivos.⁽⁴⁾ En Colombia para el año 2014 se registraron 7.24 muertes neonatales por mil nacidos vivos⁽¹⁴⁾</p>	
Clasificación	<p>Las manifestaciones clínicas se presentan en las primeras 72 horas de vida o infecciones que ocurren en los primeros 7 días.⁽⁷⁾</p>	<p>Las manifestaciones clínicas inician después del séptimo día de vida.^{(4),(7)}</p>

<p>Factores de riesgo</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Corioamnionitis⁽²¹⁾ ● Contaminación del recién nacido al tener contacto directo con un canal de parto infectado⁽³⁾ ● Disfunción del sistema inmune (ausencia de adquisición de anticuerpos maternos IgG transplacentarios, deficiencia de vitamina D).^{(4),(19)} 	<ul style="list-style-type: none"> ● Prematuridad ● Bajo peso al nacer ● Procedimientos invasivos ● Estancia hospitalaria prolongada, sexo masculino.^{(4),(7)}
<p>Fisiopatología</p>	<p>Puede ser debida a la infección del recién nacido como consecuencia de una corioamnionitis materna que puede producirse por infección ascendente desde el perineo materno o por diseminación a través de vía hematogena o linfática, también puede ocurrir contaminación del recién nacido al tener contacto directo con un canal de parto infectado.⁽³⁾</p>	<p>Debido a microorganismos adquiridos luego del parto (infecciones nosocomiales o de la comunidad) aquí juega un papel relevante los factores de riesgo asociados como prematuridad, bajo peso, necesidad de hospitalizaciones prolongadas, catéteres centrales y ventilación mecánica.⁽³⁾</p>
<p>Etiopatología</p>	<p>Los organismos que más se han aislado en este tipo de infección son los streptococcus del grupo B, seguidos de Gram negativos en especial la Escherichia coli, y el staphylococcus aureus.⁽⁷⁾</p>	<p>Organismos comunitarios o a organismos nosocomiales en neonatos con larga estancia hospitalaria en los cuales predominan los staphylococcus coagulasa negativos.^{(4),(7)}</p>

Presentación clínica	El neonato puede presentar inicialmente: hipotermia, hipertermia, hipotensión, hipoperfusión, palidez, taquicardia o bradicardia, dificultad respiratoria, apnea, acidosis metabólica, cianosis, irritabilidad, letargia, convulsiones, rechazo e intolerancia a la vía oral, distensión abdominal, ictericia, petequias, púrpura y sangrado. ⁽⁴⁾	
Diagnóstico	Se inicia el estudio solicitando un hemograma, reactantes de fase aguda como la PCR y procalcitonina que en el momento son los más usados y estudiados, hemocultivos extraídos de dos vías diferentes. ⁽⁷⁾	
Prevención	Intervenciones en salud mediante los programas de prevención como el tamizaje del estreptococo del grupo B por medio de cultivo rectovaginal. ⁽¹⁴⁾	Reducir las fuentes de contaminación (ventilación mecánica, catéteres centrales, etc.).
Tratamiento	La antibioticoterapia empírica de primera línea se inicia de manera combinada con ampicilina cuya dosis debe ajustarse a la edad gestacional y al tiempo de vida generalmente las dosis varían entre 50 - 100 mg/kg cada 8 horas administrada por vía intravenosa en combinación con lo anterior se usa un aminoglucósido el más común es la gentamicina igualmente las dosis son ajustadas teniendo en cuenta la edad gestacional en semanas y las horas de vida cuya dosis es de 5 mg/kg iv cada 24 horas. ⁽¹²⁾	Para los neonatos admitidos de la comunidad la terapia de primera línea es en ampicilina 75 mg/kg intravenosa cada 6 horas y gentamicina 5 mg/kg iv cada 24 horas. para los neonatos que han estado hospitalizados desde el momento del nacimiento una dosis inicial de vancomicina 20 mg/kg intravenosa seguida de una dosis de mantenimiento de 10 - 20 mg/kg cada 12 - 48 horas dependiendo del ajuste acorde a la creatinina sérica. ⁽³³⁾

Figura 1. Flujograma manejo de recién nacido con sospecha de sepsis



5.2 Estado del arte

- El artículo de Shane A et. al en el año 2017 es una revisión de la literatura en la que se buscaron publicaciones en inglés del 1 de enero de 2010 al 1 de enero de 2017 bajo el término de “neonatal sepsis”. Las conclusiones de este artículo fueron que aunque se redujeron el número de casos de sepsis neonatal por estreptococo del grupo B debido a las pruebas de tamizaje y la administración de antibiótico intraparto aun se pierden oportunidades para diagnóstico e intervención oportuna, el amplio uso de los antibióticos puede llevar a patrones de resistencia que deben ser vigilados, el staphylococcus coagulasa negativo versus otros patógenos en el neonato aún son un área importante de investigación y el diagnóstico no basado en cultivos y escala son áreas de investigación activas.⁽⁴⁾

- En la revisión de literatura de Ershad M et. al del año 2019 se realizó una búsqueda de artículos científicos publicados entre el 1 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2018 usando los términos “neonatal sepsis” “neonatal fever” “newborn sepsis” y “newborn fever”, filtrando la búsqueda por artículos en el idioma inglés incluyendo únicamente estudios en humanos. Las conclusiones de este artículo fueron que a pesar de que las tasas de sepsis neonatal han disminuido en algunas partes del mundo globalmente continúa siendo un problema significativo, los métodos de diagnóstico aún se siguen desarrollando probando nuevas técnicas de laboratorio, el manejo y monitorización de los factores de riesgo tiene un papel en la prevención y control de la infección en la población vulnerable, el tratamiento incluye manejo antibiótico inmediato y terapia de soporte en el apropiado contexto hospitalario y la vigilancia continua siendo clave para el diagnóstico y manejo de la sepsis neonatal.⁽⁷⁾

-El artículo de Wynn JL et. al, del año 2016 es una revisión de literatura donde usaron como palabras clave “neonate; preterm; sepsis; consensus; definition”. La conclusión de este artículo es que la sepsis neonatal es un problema global y que la variabilidad de su definición hace que se reduce severamente el impacto de las investigaciones y los adelantos que se necesitan

acerca de esta patología por lo cual primero se debe desarrollar y validar un consenso para la definición de sepsis neonatal. ⁽³⁶⁾

- En la revisión de literatura de Sharma A et. al, del año 2020 se realizó una búsqueda de literatura de varios biomarcadores para la sepsis neonatal usando las palabras clave “biomarker; neonatal sepsis; sensitivity; specificity; positive predictive value; negative predictive value”. En el artículo se llegó a la conclusión que en el momento hay varios biomarcadores para sepsis neonatal pero LA PCR y la procalcitonina son los más comúnmente usados y más estudiados, de momento no hay un biomarcador que cumpla todas las características para convertirse en el biomarcador ideal, además todavía se está llevando a cabo investigaciones para encontrar el biomarcador que tenga una alta sensibilidad, especificidad, PPV y NPV para el diagnóstico de sepsis neonatal. ⁽¹⁰⁾

6. METODOLOGÍA

6.1. Tipo de Estudio

Revisión narrativa

Es un tipo de revisión de literatura que describe estudios de un tema específico, su propósito es encontrar una base de conocimiento o un contexto para un problema en particular. No son sistemáticas, no siguen un protocolo específico de búsqueda ni de interpretación, la síntesis es exclusivamente narrativa y la revisión no es guiada por estándares o protocolos. ⁽³⁷⁾

6.2 Criterios de la población

Neonatos pretérminos y a término, ambos sexos, países desarrollados y en vía de desarrollo.

6.3 Criterios de Inclusión

- Artículos publicados en revistas científicas
- Artículos de revisión sobre sepsis neonatal
- Estudios prospectivos sobre sepsis neonatal
- Metanálisis sobre sepsis neonatal
- Años de 2015 a 2020
- Artículos en idiomas inglés o el español

6.4 Criterios de búsqueda

Tabla 7. Criterios de búsqueda

Años	2015 a 2020
Idiomas	Inglés, español
Países	Estados Unidos, Inglaterra, Egipto, India, India, Alemania, Perú, México, Turquía
Tipos de Artículos	Artículos de revisión de literatura, metanálisis, estudios retrospectivos
Motores de Búsqueda	Pubmed, EMBASE, ProQuest, Lilacs
Variable principal	Sepsis neonatal
Variables	Factores de riesgo, Diagnóstico, Tratamiento
Términos MESH	Sepsis, Neonatal, Neonatal Sepsis, Neonatal Late-Onset Sepsis, Neonatal Early-Onset Sepsis, Risk Factors, Diagnosis, Drug Therapy

6.5 Estrategia de Búsqueda

Tabla 8. Estrategia de búsqueda factores de riesgo

Término MESH	Risk Factors and Neonatal Sepsis
Tipo de artículos	Metanálisis, revisiones de la literatura y revisiones sistemáticas
Artículos empleados	(3),(4),(6),(15),(16),(18),(19),(20), (21)

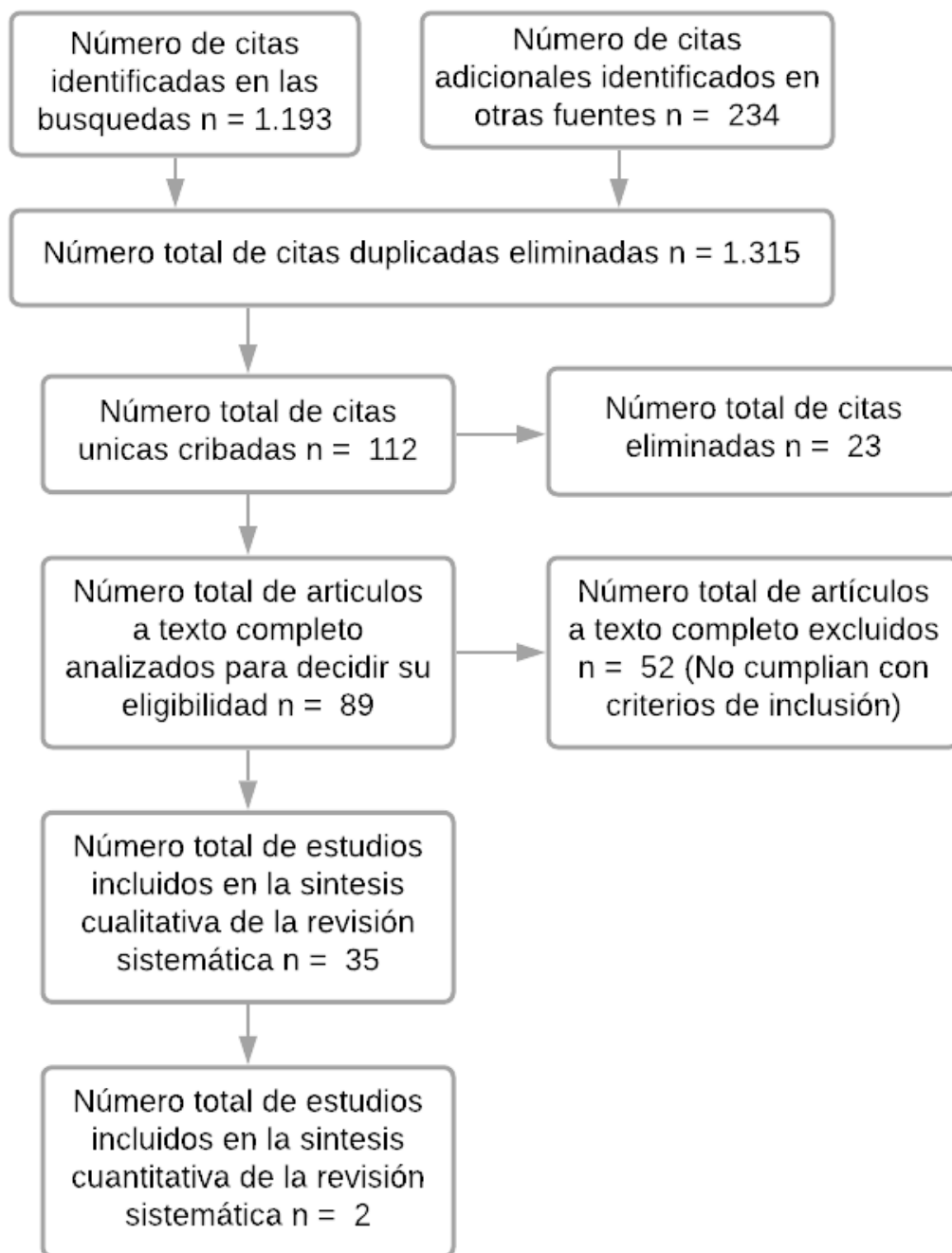
Tabla 9. Estrategia de búsqueda diagnóstico

Término MESH	Diagnosis and Neonatal Sepsis
Tipo de artículos	revisión sistemática
Artículos empleados	(3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (17), (22), (23), (24), (25), (26), (27), (28)

Tabla 10. Estrategia de búsqueda tratamiento

Término MESH	Drug therapy and Neonatal Sepsis
Tipo de artículos	Revisiones sistemáticas y revisión de literatura
Artículos empleados	(3),(4), (6),(8), (17), (19), (20), (29), (30), (31), (32), (33), (34), (35)

Figura 2. Flujograma metodología PRISMA



7. RESULTADOS

Del 100% de artículos usados (34 artículos), 50% (17 artículos) son artículos de literatura, 14.7% (5 artículos) son revisiones sistemáticas, 11,7% (4 artículos) son estudios retrospectivos, 5.8% (2 artículos) estudio observacional prospectivo, 5.8% (2 artículo) estudio de corte transversal, 2.9% (1 artículo) es metaanálisis, 2.9% (1 artículo) es revisión sistemática y metanálisis, 2.9% (1 artículo) reporte del comité de enfermedades infecciosas.

En cuanto al idioma el 88.2% (30 artículos) están en idioma inglés y 11.7% (4 artículos) están en idioma español. Por otra parte en cuanto a la región donde fueron desarrollados los artículos el 29.4% (10 artículos) son de Estados unidos, 17.6% (6 artículos) son de India, 5.8% (2 artículos) son de Alemania, 2.9% (1 artículo) es de Egipto, 2.9% (1 artículo) es de Perú, 2.9% (1 artículo) es de Holanda, 2.9% (1 artículo) de Jordania, 2.9% (1 artículo) de Dinamarca, 2.9% (1 artículo) de Etiopía, 2.9% (1 artículo) de Turquía, 2.9% (1 artículo) de Gales, 2.9% (1 artículo) de México, 5.8% (2 artículo) de España, 2.9% (1 artículo) de Colombia, 2.9% (1 artículo) de Irán, 2.9% (1 artículo) de Sudáfrica, 2.9% (1 artículo) de Italia y 2.9% (1 artículo) de Taiwán. (Tabla 9)

Tabla 11. Descripción General de los artículos

Autor, Año	Tipo de estudio	Idioma	País
Shane A et. al, 2017	Revisión de literatura	Inglés	Estados Unidos
Blatt S et. al, 2017	Revisión de literatura	Inglés	Alemania
Ershad M et. al, 2019	Revisión de literatura	Inglés	Estados Unidos
Mohsen L et. al, 2017	Estudio retrospectivo	Inglés	Egipto

Murty S et. al, 2019	Metaanálisis	Inglés	India
Zea-Vera A et. al, 2015	Revisión de literatura	Inglés	Perú
Van den Hoogen A et. al, 2009	Estudio retrospectivo	Inglés	Holanda
Yusef D et. al, 2018	Estudio retrospectivo	Inglés	Jordania
Verma P et. al, 2015	Estudio retrospectivo	Inglés	India
Wynn JL et. al, 2016	Revisión de literatura	Inglés	Estados Unidos
Hedegaard SS et. al, 2015	Revisión sistemática	Inglés	Dinamarca
Amare D et. al, 2019	Revisión sistemática y metanálisis	Inglés	Etiopía
Rajeshwari D et. al, 2018	Estudio observacional prospectivo	Inglés	India
Centikaya M et. al, 2015	Estudio observacional prospectivo	Inglés	Turquía
Walker O et. al, 2019	Revisión sistemática	Inglés	Gales
Rosemary D et. al, 2016	Revisión sistemática	Inglés	Estados Unidos
Puopolo K et. al, 2018	Revisión sistemática	Inglés	Estados Unidos
Kimberlin DW et. al, 2018.	Reporte del comité de enfermedades	Inglés	Estados Unidos

	infecciosas		
Iroh P et. al, 2017	Revisión de literatura	Inglés	Estados Unidos
Dong Y et. al, 2015	Revisión de literatura	Inglés	Alemania
García-Canales A et. al, 2018	Revisión de literatura	Español	México
Porres et. al, 2019	Revisión de literatura	Español	España
Chávez M et. al, 2017	Estudio de corte transversal	Español	Colombia
Srinivasan L et. al, 2015	Revisión de literatura	Inglés	Estados Unidos
Yousef Memara M et. al, 2019	Revisión de literatura	Inglés	Irán
Sharma A et. al, 2020	Revisión de literatura	Inglés	India
Coetzee M et. al, 2017	Revisión de literatura	Inglés	Sudáfrica
Sharma D et. al, 2017	Revisión de literatura	Inglés	India
Tushar P et. al, 2018	Estudio de corte transversal	Inglés	India
Manzoni P et. al, 2015	Revisión de literatura	Inglés	Italia
Gilfillan M et. al, 2017	Revisión de literatura	Inglés	Estados Unidos

Cortese F et. al, 2016	Revisión de literatura	Inglés	Taiwan
Singer M et. al, 2016	Revisión de literatura	Inglés	Estados Unidos
Torres J et. al, 2018	Revisión de literatura	Español	España

7.1 Factores de riesgo

Con respecto al tipo de estudios sobre factores de riesgo para el desarrollo de sepsis neonatal se emplearon 40% de revisiones sistemáticas, 20% de revisiones de literatura, 20% de cohortes y 20% de metaanálisis.

En la revisión de Shane A et. al (2017) se identificaron factores de riesgo asociados al neonato y a la madre. Los asociados al neonato son la prematuridad, el bajo peso al nacer, niveles bajos de vitamina D y los maternos son corioamnionitis, bacteriuria por estreptococo del grupo B, ruptura prolongada de membranas > 18 horas y procedimientos invasivos. Identificaron como principales factores de riesgo la prematuridad y el bajo peso al nacer.⁽⁴⁾ También en el estudio de Rajeshwari et. al (2018) se evidencia que niveles bajos de vitamina D tanto maternos como fetales se han visto asociados a sepsis neonatal.⁽¹⁹⁾ Por otra parte, en el estudio de Rosemary D (2016) se encontró una asociación entre la corioamnionitis y la presentación de casos de sepsis neonatal temprana reportando al streptococcus del grupo B como patógeno principal.⁽²¹⁾ Por último en la revisión de Puopolo K (2018) se reportan como factores de riesgo la prematuridad, antecedente de infección intraamniótica, ruptura prematura de membranas y colonización materna por streptococcus del grupo B.⁽¹²⁾

En el el metaanálisis de de Murthy S et. al (2019) se encontró un riesgo para sepsis neonatal en los neonatos de sexo masculino con 1.31 (IC:95%: 1.02-1.68), nacimientos extrahospitalarios con 1.3 (IC:95%: 1.02-1.68), necesidad de ventilación artificial con 5.61 (IC:95%: 8.21-41.18), edad

gestacional <37 semanas con 2.05 (IC:95%: 1.40-2.99) y la ruptura prematura de membranas con 11.14 (IC:95%: 5.54-22.38).⁽¹³⁾ (Tabla 10)

Tabla 12. Resultados factores de riesgo

Autor, País, Año. Tipo de Estudio	Objetivo	Características	Resultados
Shane A, USA, 2017. Revisión de literatura	Síntesis de la evidencia disponible en cuanto a sepsis neonatal	Bases de datos consultadas: Cochrane y PubMed Años: 1 de enero de 2010 a 1 de enero de 2017 Término: neonatal sepsis Tipo de artículos: Revisiones sistemáticas y capítulos de libros	Factores de riesgo asociados al neonato: <ul style="list-style-type: none">- Prematuridad- Bajo peso al nacer- Niveles bajos de 25-hidroxivitamina D Factores de riesgo maternos: <ul style="list-style-type: none">- Corioamnionitis- Bacteriuria por estreptococo del grupo B- Ruptura prolongada membranas >18 horas- Procedimientos invasivos La prematuridad y el bajo peso al nacer son los principales factores de riesgo asociados a sepsis neonatal
Shruti M, India, 2019, Metaanálisis	Revisar y sintetizar la literatura disponible de India en cuanto a factores de riesgo para sepsis neonatal	Se realizó una revisión sistemática en la que se consultaron bases de datos como PubMed, CINAHL, Scopus, Web of	Factores identificados son el sexo masculino, la necesidad de ventilacion artificial y ruptura prematura de membranas

		<p>science, Popline, IndMed, Indian Science Abstracts y Google Scholar con información recolectada hasta el 23 de marzo del 2018.</p>	
<p>Rajeshwari D, India, 2018, Estudio observacional prospectivo</p>	<p>Evaluar la influencia de la insuficiencia de la vitamina D en la aparición de sepsis neonatal</p>	<p>Se realizó en una unidad de tercer nivel del hospital del norte de India. Se admitieron neonatos con presentación de sepsis neonatal tardía entre septiembre de 2015 y febrero de 2016 que no habían sido admitidos en las últimas 48 horas y no se les ha prescrito antibióticos o suplencia de vitamina D.</p>	<p>Los bajos niveles de vitamina D tanto maternos como del neonato se vieron asociados en la presentación de casos de sepsis neonatal. Los neonatos con deficiencia de vitamina D están en mayor riesgo de Sepsis neonatal tardía que los neonatos con adecuados niveles de vitamina D.</p>

		Se usó un grupo control de neonatos sanos con hiperbilirrubinemia fisiológica.	
Rosemary D, USA, 2016, Revisión sistemática	Revisión de la evaluación y el manejo de mujeres y neonatos con un diagnóstico materno de corioamnionitis	Es un consenso de expertos realizado en el año 2015 en el Instituto Nacional de la Salud Infantil y el Desarrollo Humano. Está cofinanciado por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, la Academia Americana de Pediatría y la Sociedad de Medicina Materno-fetal.	Esta condición predispone al desarrollo de sepsis neonatal temprana especialmente en infecciones asociadas a streptococcus del grupo B
Puopolo K, USA, 2018, Revisión sistemática	Revisión del manejo de sepsis neonatal	Reporte clínico, guía de manejo de la Academia	Los factores de riesgo descrito son la prematuridad, evidencia de infección materna intraamniótica,

	temprana	Americana de Pediatria	ruptura prematura de membranas y colonización materna por estreptococo del grupo B La ocurrencia, severidad y duración de factores de riesgo específicos pueden usarse para medir el riesgo de presentar sepsis neonatal
--	----------	---------------------------	--

7.2 Diagnóstico

Para la revisión de diagnóstico de sepsis neonatal se utilizaron 78.6% (11) de artículos de revisión, 7.1% (1) revisión clínica, 7.1% (1) revisión de literatura y 7.1% (1) estudio de investigación.

Coetzee et. al (2017) habla de que la sepsis es una de las principales causas de muerte durante el período neonatal y los médicos deben tener un alto índice de sospecha, ya que los recién nacidos presentan signos y síntomas clínicos inespecíficos, ⁽²³⁾ tal como Zea-Vera et. al (2015) menciona que la sepsis neonatal es un problema mayo de salud pública especialmente en países en vía de desarrollo , una de las mayores dificultades en el manejo de la sepsis neonatal es llegar a un diagnóstico preciso, por lo cual se requiere una combinación de hallazgos clínicos y paraclínicos para un correcto diagnóstico, ⁽¹¹⁾ Cortese et. al (2016) indica que en este momento el diagnóstico definitivo se hace por medio de cultivos y examene microbiológicos en muestras biológicas (sangre, orina, LCR) estos son considerados el gold standard para la detección de bacteriemia o fungemia, a pesar de sus limitaciones, su baja sensibilidad y el tiempo requerido para los resultados (48 - 72 h), lo que puede retardar inicio de la terapia antibiótica y comprometer la vida del neonato, ⁽³⁾ por otro lado Ershad et. al (2019) encontró que aunque las tasas de sepsis neonatal han bajado en algunas partes del mundo, globalmente, sigue siendo un problema significativo en cuanto al diagnóstico se ha visto que diferentes técnicas de pruebas para la

identificación y el diagnóstico de la sepsis neonatal continúa en desarrollo con nuevas tecnologías siendo evaluadas. ⁽⁷⁾ Por un lado Manzoni et. al (2015) encontró que monitorizar los volúmenes en suero de los neutrófilos y las plaquetas puede proveer información útil en la progresión de la infección y de la respuesta al tratamiento y algunas veces puede ser útil para identificar los patógenos específicos de los posibles agentes causales, ⁽²⁴⁾ Tushar et. al (2018) expone que el sistema de puntuación hematológica es una prueba rápida, sencilla, económica y fiable en el diagnóstico precoz de la sepsis neonatal frente al cultivo para diferenciar los recién nacidos infectados de los no infectados.⁽²⁵⁾

Shane et. al (2017) dice que que el uso de pruebas diagnósticas no basadas en cultivos y puntuación de sepsis para predecir y diagnosticar sepsis neonatal son áreas de investigación activa ya que monitorear y evaluar los resultados a largo plazo de la sepsis neonatal permanece un reto notable en la práctica clínica, ⁽⁴⁾ Yousef et. al (2019) expone que recientemente se han reconocido y ensayado varios indicadores potenciales de sepsis, pero que ninguno de ellos tiene suficiente especificidad o sensibilidad para describir por sí mismo la incidencia de una infección y la complicación de las reacciones inflamatorias e inmunes, por lo que debe ser utilizado de forma rutinaria en las clínicas. Aunque varios marcadores potenciales (reactantes de fase aguda, citocinas y antígenos de superficie celular) se informan en diferentes estudios, la mayoría de ellos no son accesibles al laboratorio analítico de rutina por lo cual la PCT y la PCR siguen siendo actualmente los marcadores más comúnmente aplicados en el entorno clínico para la detección de EOS y LOS, ⁽²⁸⁾ Hedegaard et. al (2015) apoya eso al encontrar que no hay en el momento un biomarcador ideal para la sepsis neonatal y que cada biomarcador tiene sus fortalezas y debilidades, ⁽⁹⁾ sin embargo Gilfillan et. al (2017) dice que el uso óptimo de biomarcadores en la identificación y el tratamiento de los recién nacidos afectados requiere una comprensión de las propiedades de cada marcador, incluida su cinética, en el transcurso del tiempo de la respuesta inflamatoria. Proponemos que los marcadores de fase temprana y media, como nCD64 y PCT, se combinen con el biomarcador de fase tardía CRP para obtener el máximo beneficio diagnóstico, ⁽²⁶⁾ así mismo Iroh et. al (2017) refiere que puede ser que la combinación de un biomarcador de respuesta (como el derivado del gen expresión, proteoma y / o metaboloma) más una herramienta molecular avanzada llegue a ser el diagnóstico definitivo y que incluso podría confirmar que el

patógeno identificado realmente está provocando una respuesta del huésped que sugiere sepsis, sin embargo también recomienda que hasta que tal combinación esté disponible, la evaluación y el diagnóstico de un recién nacido con sospecha de sepsis debe incluir la consideración de los factores de riesgo del paciente combinado con un examen físico completo. ⁽⁵⁾

Sharma et. al (2017) refiere que actualmente no existe un biomarcador único que cumpla con todos los criterios para convertirse en un biomarcador ideal. Todavía se está investigando para encontrar el biomarcador que tiene una alta sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para la detección de sepsis neonatal, ⁽¹⁰⁾ del mismo modo Sharma et. al (2020) apoya esto diciendo que a pesar de la existencia de muchos candidatos a biomarcadores prometedores, hasta la fecha no se puede considerar ningún biomarcador, combinación de biomarcadores o sistema de puntuación de forma exclusiva para diagnosticar con precisión la sepsis neonatal temprana. ⁽²⁷⁾

Srinivasan et. al (2015) concluye que la sepsis es sin duda de origen multifactorial y las estrategias de manejo actuales se centran en la identificación de los factores de riesgo ambientales para la prevención primaria y secundaria, y que el diagnóstico temprano y la instauración de estrategias terapéuticas son fundamentales para lograr resultados favorables ya que a medida que logremos un mejor control sobre los riesgos ambientales de sepsis, el conocimiento de las variantes genéticas y las interacciones genéticas que contribuyen al riesgo de sepsis y modifican el pronóstico y la respuesta terapéutica, podrían desempeñar un papel importante en las estrategias de prevención y manejo basadas en el genoma en poblaciones neonatales vulnerables. ⁽²⁹⁾ (Tabla 11)

Tabla 13. Resultados diagnóstico

Autor, País, Año. Tipo de Estudio	Objetivo	Características	Resultados
Shane AL, Dr, Sánchez PJ, Prof, Stoll	El objetivo de esta revisión es sintetizar la	Bases de datos consultadas: Cochrane y	El uso de pruebas diagnósticas no basadas en cultivos y puntuación de sepsis para predecir y diagnosticar

<p>BJ, Prof. EE.UU. 2017. revisión de literatura</p>	<p>información actual y disponible sobre la sepsis neonatal.</p>	<p>PubMed Años: 1 de enero de 2010 a 1 de enero de 2017 Término: neonatal sepsis Tipo de artículos: Revisiones sistemáticas y capítulos de libros</p>	<p>sepsis neonatal son áreas de investigación activa. Monitorear y evaluar los resultados a largo plazo de la sepsis neonatal permanece un reto notable en la práctica clínica.</p>
<p>Ershad M, Mostafa A, Dela Cruz M, Vearrier D. EE.UU. 2019. Articulo de revisión</p>	<p>Recopilar y sintetizar información actualizada acerca de la sepsis neonatal</p>	<p>Se realizó una búsqueda en la base de datos MEDLINE para las palabras clave y títulos de “neonatal sepsis,” “neonatal fever,” “newborn sepsis,” y “newborn fever,” cubriendo un período desde January 1, 2018 to December 31, 2018.</p>	<p>Aunque las tasas de sepsis neonatal han bajado en algunas partes del mundo, globalmente, sigue siendo un problema significativo. Las técnicas de las pruebas para la identificación y el diagnóstico de la sepsis neonatal continúa en desarrollo con nuevas tecnologías siendo evaluadas.</p>

<p>Zea-Vera A, Ochoa TJ. USA, Peru. 2015. Revisión clínica</p>	<p>-</p>	<p>Este trabajo fue fundado por the Public Health Service award de the National Institute of Child Health and Human Development</p>	<p>La sepsis neonatal es un problema mayo de salud pública especialmente en países en vía de desarrollo, una de las mayores dificultades en el manejo de la sepsis neonatal es llegar a un diagnóstico preciso, por lo cual se requiere una combinación de hallazgos clínicos y paraclínicos para un correcto diagnóstico.</p>
<p>Hedegaard SS, Wisborg K, Hvas A. Dinamarca. 2015. Articulo de revision</p>	<p>Evaluar sistemáticamente la evidencia existente de la utilidad diagnóstica de los biomarcador para la predicción de sepsis en neonatos</p>	<p>Esta búsqueda de literatura fue realizada en las bases de datos PubMed y Embase usando las siguientes palabras clave: ‘ infant newborn, ’ ‘ neonates, ’ ‘ sepsis, ’ ‘ infection, ’ ‘ sensitivity and specificity, ’ ‘ predictors, ’ ‘ early diagnosis, ’ y ‘</p>	<p>Se encontró que no hay en el momento un biomarcador ideal para la sepsis neonatal y que cada biomarcador tiene sus fortalezas y debilidades</p>

		<p>biological markers ’ ‘ humans ’ y ‘ English language.</p> <p>Todos los estudios desde 1980 hasta January 2014 fueron incluidos en la presente revisión. Las publicaciones dobles fueron identificadas y removidas.</p>	
<p>Iroh Tam P, Bendel CM. EE.UU. 2017. Artículo de revision</p>	<p>Proporcionar al clínico una visión general de la información actual disponible acerca del diagnóstico de esta condición.</p>	-	<p>Puede ser que la combinación de un biomarcador de respuesta (como el derivado del gen expresión, proteoma y / o metaboloma) más una herramienta molecular avanzada podría llegar a ser el diagnóstico definitivo, que podría confirmar que el patógeno identificado realmente está provocando una respuesta del huésped que sugiere sepsis. Hasta que tal combinación esté</p>

			<p>disponible, la evaluación y el diagnóstico de un recién nacido con sospecha de sepsis debe incluir la consideración de los factores de riesgo del paciente combinado con un examen físico completo</p>
<p>Manzoni P. Italia. 2015. Artículo de revision</p>	<p>Hacer una revisión de los diferentes cambios hematológicos que se presentan en la sepsis neonatal</p>	-	<p>Monitorizar los volúmenes en suero de los neutrófilos y las plaquetas puede proveer información útil en la progresión de la infección y de la respuesta al tratamiento y algunas veces puede ser útil para identificar los patógenos específicos de los posibles agentes causales</p>
<p>Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, De Giorgi E, Schettini F. Taiwan. 2016.</p>	<p>Sintetizar la incidencia, los factores de riesgo, las manifestaciones clínicas y los métodos de diagnóstico y tratamiento de</p>	-	<p>En este momento el diagnóstico definitivo se hace por medio de cultivos y examene microbiológicos en muestras biológicas (sangre, orina, LCR) estos son considerados el gold standard para la detección de bacteriemia o fungemia, a pesar de sus limitaciones, su baja sensibilidad y el tiempo requerido para los</p>

<p>Artículo de revisión</p>	<p>cada tipo de infección neonatal, para poder definir de una mejor manera esta condición patológica que es de una gran importancia en la práctica clínica.</p>		<p>resultados (48 - 72 h), lo que puede retardar inicio de la terapia antibiótica y comprometer la vida del neonato</p>
<p>Tushar P, Hemalata. 2018. India. Estudio de corte transversal</p>	<p>El propósito de este estudio fue evaluar la efectividad de los criterios hematológicos estudiados por Rodwell RL et al., En 1988 en la predicción</p>	<p>En el presente estudio, se estudiaron muestras de sangre de 450 recién nacidos con sospecha clínica de sepsis durante un año y medio. El frotis</p>	<p>El sistema de puntuación hematológica es una prueba rápida, sencilla, económica y fiable en el diagnóstico precoz de la sepsis neonatal frente al cultivo para diferenciar los recién nacidos infectados de los no infectados.</p>

	<p>temprana de sepsis neonatal y correlacionar la puntuación obtenida con otras pruebas auxiliares como PCR, micro-ESR, Procalcitonina y cultivo.</p>	<p>periférico teñido con Leishman de estos recién nacidos se evaluó y puntuó en una escala de 7 según los parámetros hematológicos de los criterios de Rodwell.</p>	
--	---	---	--

Gilfillan M, Bhandari V. USA. 2017. Artículo de revisión	Hacer una revisión sobre los biomarcadores que se pueden utilizar para el diagnóstico precoz de la sepsis neonatal	-	El uso óptimo de biomarcadores en la identificación y el tratamiento de los recién nacidos afectados requiere una comprensión de las propiedades de cada marcador, incluida su cinética, en el transcurso del tiempo de la respuesta inflamatoria. Proponemos que los marcadores de fase temprana y media, como nCD64 y PCT, se combinen con el biomarcador de fase tardía CRP para obtener el máximo beneficio diagnóstico.
Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. India. 2018. Artículo de revisión	Realizamos una búsqueda bibliográfica de varios biomarcadores de sepsis neonatal y este artículo de	La búsqueda bibliográfica se realizó para este artículo de revisión mediante la búsqueda en la base de datos electrónica	Actualmente no existe un biomarcador único que cumpla con todos los criterios para convertirse en un biomarcador ideal. Todavía se está investigando para encontrar el biomarcador que tiene una alta sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para la detección de sepsis

	revisión cubrirá brevemente todos los marcadores con la evidencia disponible actual.	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), PubMed, EMBASE, Web of Science, Scopus, Index Copernicus, African Index Medicus (AIM), Thomson Reuters (ESCI), Chemical Abstracts Service (CAS), SCIWIN (Scientific World Index), Google Scholar, Latin American and Caribbean Health Sciences Information System (LILACS), Index Medicus for the Eastern Mediterranean Region (IMEMR), Index	neonatal.
--	--	---	-----------

		<p>Medicus for the South-East Asian Region (IMSEAR), Western Pacific Region Index Medicus (WPRIM), clinical trial registry (www.clinicaltrials.gov, www.controlled-trials.com, Australian and New Zealand Clinical Trials Registry (http://www.anzctr.org.au), Indian Clinical Trials Registry (http://ctri.nic.in/ Clinicaltrials) y the World Health Organization (WHO) International Clinical Trials</p>	
--	--	---	--

		<p>Registry and Platform (http://www.who.int/ictrp/search/en/) y los abstracts de conferencias llamadas proceedings of Pediatric Academic Societies (American Pediatric Society, Society for Pediatric Research, and European Society for Pediatric Research).</p>	
Coetzee M, Mbowane NT, de Witt	Realizar una revisión sobre lo más	MC escribió el borrador inicial, revisó	La sepsis es una de las principales causas de muerte durante el período neonatal y los médicos deben tener

<p>TW. South Africa. 2017. Artículo de revisión</p>	<p>importante en cuanto al diagnóstico y al tratamiento de la sepsis neonatal</p>	<p>críticamente el manuscrito y participó en la revisión del manuscrito. NTM revisó críticamente el manuscrito y participó en la revisión del manuscrito. TWDW revisó críticamente el manuscrito y participó en la revisión del manuscrito. Todos los autores aprobaron la versión final para su publicación.</p>	<p>un alto índice de sospecha, ya que los recién nacidos presentan signos y síntomas clínicos inespecíficos.</p>
<p>Sharma A, Thakur A,</p>	<p>Esta revisión intenta dilucidar</p>	<p>Se han clasificado en dos</p>	<p>A pesar de la existencia de muchos candidatos a biomarcadores</p>

<p>Bhardwaj C, Kler N, Garg P, Singh M. India. 2020. Artículo de revisión</p>	<p>la eficacia de los biomarcadores de sepsis para descifrar la estratificación del riesgo en los recién nacidos.</p>	<p>subdivisiones, a saber, "Biomarcadores en la práctica" y "Biomarcadores potenciales".</p>	<p>prometedores, hasta la fecha no se puede considerar ningún biomarcador, combinación de biomarcadores o sistema de puntuación de forma exclusiva para diagnosticar con precisión la sepsis neonatal temprana.</p>
<p>Yousef Memara M. Alizadeha N., Varshochia. M, Samadi Kafil H. Irán. 2019. Artículo de revision</p>	<p>Este estudio de revisión se realizó para evaluar la aplicación clínica de estos importantes marcadores en la detección de EOS</p>	<p>Casi todos los artículos sobre estudios diagnósticos y clínicos se evaluaron en las bases de datos PubMed y Scopus con respecto al uso de marcadores inmunológicos como indicadores de EOS</p>	<p>Recientemente se han reconocido y ensayado varios indicadores potenciales de sepsis, pero ninguno de ellos tiene suficiente especificidad o sensibilidad para describir por sí mismo la incidencia de una infección y la complicación de las reacciones inflamatorias e inmunes, por lo que debe ser utilizado de forma rutinaria en las clínicas. Aunque varios marcadores potenciales (reactantes de fase aguda, citocinas y antígenos de superficie celular) se informan en diferentes estudios, la mayoría de</p>

			ellos no son accesibles al laboratorio analítico de rutina. La PCT y la PCR son actualmente los marcadores más comúnmente aplicados en el entorno clínico para la detección de EOS
Srinivasan L, MBBS, Kirpalani, Hareesh, BM, MSc, Cotten, Charles Michael, MD, MHS. USA. 2015. Artículo de revision	Revisamos la plausibilidad y la literatura en torno al papel de la genética en sepsis neonatal.	-	La sepsis es sin duda de origen multifactorial y las estrategias de manejo actuales se centran en la identificación de los factores de riesgo ambientales para la prevención primaria y secundaria. El diagnóstico temprano y la institución de estrategias terapéuticas son fundamentales para lograr resultados favorables. A medida que logremos un mejor control sobre los riesgos ambientales de sepsis, el conocimiento de las variantes genéticas y las interacciones genéticas que contribuyen al riesgo de sepsis y modifican el pronóstico y la respuesta terapéutica, podrían desempeñar un papel importante en las estrategias de prevención y manejo basadas en el genoma en poblaciones neonatales vulnerables.

--	--	--	--

7.3 Tratamiento

Del 100% (7) de los artículos empleados 42.8% (3) fueron revisiones sistemáticas, 42.8% fueron reportes del comité de enfermedades infecciosas y 14.2% fue revisión de la literatura.

Blatt et. al (2017) propone en principio medidas para el manejo inicial como lo son la terapia de fluidos empezando al menos con un bolo de al menos 20 ml/kg, el soporte cardiovascular usando como primera línea la dobutamina y el manejo de la vía aérea recomendando el inicio de la ventilación artificial temprana en caso de deterioro respiratorio agudo. Por otra parte en cuanto a la terapia antibiótica recomiendan el uso de antibióticos endovenosos por al menos 7 días y hasta 10 días una vez se haya comprobado la sepsis por medio de cultivo.⁽⁶⁾

Walker et. al (2019) expone dos opciones de tratamiento de acuerdo al tiempo de presentación de la sepsis neonatal. En el caso de la sepsis neonatal temprana recomiendan el uso de una bencilpenicilina y un aminoglucósido como la gentamicina. Por otra parte, para el tratamiento de la sepsis neonatal tardía sugieren el uso de flucloxacilina 25 mg/kg/día dividido en 3 a 4 dosis y gentamicina iv 5 mg/kg cada 24 horas o en el caso de aislar un estafilococo coagulasa negativo se puede administrar una terapia con vancomicina iv 15 mg/kg cada 24 horas y teicoplanina dosis inicial 16 mg/kg/día y una dosis de mantenimiento de 8 mg/kg/día.⁽³¹⁾

Shane et. al (2017) establece como tratamiento de primera línea la ampicilina y un aminoglucósido como la gentamicina. Para casos en los que se sospecha meningitis se pueden administrar cefalosporinas. El uso de antibióticos de amplio espectro como la piperacilina tazobactam y la ampicilina sulbactam deben reservarse para el manejo en la unidad de cuidados intensivos neonatal.⁽⁴⁾ Así mismo en la guía de manejo de Puopolo K et. al (2018) se recomiendan como tratamiento de primera línea el uso de ampicilina y gentamicina hasta la obtención de los hemocultivos, sugiriendo terminar la terapia antibiótica una vez hayan pasado 36-48 horas de el ultimo cultivo esteril con un paciente en el que se hayan resuelto los síntomas.⁽¹²⁾

Kimberlin et. al (2018) en este libro se encuentra el manejo antibiótico recomendado de acuerdo al tipo de microorganismo aislado en los cultivos y las dosis sugeridas dependiendo de los días de vida. El manejo antibiótico para el estreptococo del grupo B es la penicilina G a una dosis de 50.000 U/kg/día y en caso de meningitis penicilina G a dosis de 250.00 - 450.000 U/kg/día.⁽³³⁾ En el caso del Staphylococcus aureus recomiendan el uso de vancomicina 15 mg/kg y oxacilina 100 - 150 mg/kg/ día.⁽³⁴⁾ Para el Staphylococcus coagulasa negativo recomiendan como primera línea la vancomicina iv de 20 mg/kg cada 24 horas y una dosis de mantenimiento de 15 mg/kg cada 24 horas, en caso de que esta falle se recomienda el uso de linezolid iv 10 mg/kg cada 12 horas.⁽³⁵⁾ (Tabla 12)

Tabla 14. Resultados tratamiento

Autor, País, Año. Tipo de estudio	Objetivo	Características	Resultados
Blatt S, Alemania, 2017. Revisión sistemática	Recopilación y síntesis de la evidencia científica disponible sobre sepsis neonatal.	-	Recomiendan reposición de líquidos 20 ml/kg, soporte cardiovascular con dobutamina como primera línea, inicio de ventilación artificial temprana en caso de deterioro respiratorio agudo y una terapia antibiótica endovenosa de al menos 7 días.
Shane A, USA, 2017. Revisión de literatura	Síntesis de la evidencia disponible en cuanto a sepsis neonatal	Bases de datos: Cochrane y PubMed Años: 1 de enero de 2010 a 1 de enero de 2017	Tratamiento empírico: - ampicilina + un aminoglucósido usualmente gentamicina Reservar las cefalosporinas para casos donde se sospecha meningitis La piperacilina tazobactam y la ampicilina

		<p>Término: neonatal sepsis</p> <p>Tipo de artículos: Revisiones sistemáticas y capítulos de libros</p>	<p>sulbactam se debe reservar para tratamiento de neonatos en UCI</p> <p>No retrasar el inicio del tratamiento antibiótico</p>
<p>Walker O, Gales, 2019. Revisión sistemática</p>	<p>Revisión de la literatura sobre sepsis neonatal</p>	-	<p>Tratamiento sepsis neonatal temprana:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bencilpenicilina + aminoglucósido como la gentamicina <p>Tratamiento sepsis neonatal tardía:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Flucloxacilina + gentamicina - Vancomicina y teicoplanina para estafilococos coagulasa negativos
<p>Puopolo K, USA, 2018. Revisión sistemática</p>	<p>Revisión del manejo de sepsis neonatal temprana</p>	<p>Reporte clínico, guía de manejo de la academia americana de pediatría</p>	<p>Tratamiento empírico</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ampicilina + gentamicina <p>Se debe discontinuar el tratamiento antibiótico cuando los hemocultivos sean estériles por 36 - 48 horas</p>
<p>Kimberlin DW, USA, 2018. Reporte del comité de enfermedades</p>	<p>Resumen de las recomendaciones sobre enfermedades infecciosas y</p>	-	<p>Manejo antibiótico de acuerdo al microorganismo aislado en el cultivo.</p> <p>Estreptococo del grupo B</p> <ul style="list-style-type: none"> - Penicilina G 50.000 U/kg/día <p>Staphylococcus aureus</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vancomicina 15 mg/kg + oxacilina

s infecciosas	la inmunización en lactantes, niños y adolescentes.		100 - 150 mg/kg/ día Staphylococcus coagulasa negativo - Vancomicina iv de 20 mg/kg c/24h
---------------	---	--	---

8. DISCUSIÓN

Esta revisión se realiza con la intención de unificar conceptos y encontrar nueva información con respecto a la sepsis neonatal, en cuanto a la definición no se encontraron discrepancias entre los artículos consultados es así que definimos la sepsis neonatal como una patología de origen bacteriano, viral o fúngico que se asocia a cambios hemodinámicos con diferentes manifestaciones clínicas en un recién nacido con factores de riesgo, en cuanto a la clasificación tampoco se encontraron diferencias por lo cual decimos que la sepsis neonatal se divide en temprana y tardía esto dependiendo del tiempo de inicio, esta clasificación es importante ya que con este se puede sospechar la etiología de la infección y así poder dar inicio temprano al manejo desde el diagnóstico hasta el tratamiento.^{(4),(6), (7), (18)}

Dentro de la literatura consultada se pudo observar que no habían mayores discordancias entre los factores de riesgo identificados para sepsis neonatal, los principales fueron la ruptura prematura de membranas, la prematuridad y el bajo peso al nacer.^{(4),(12)} Sin embargo otros factores como el sexo masculino, las intervenciones en salud y la deficiencia de vitamina D aunque en menor medida también se han reportado como factores predisponentes relevantes.^{(4),(7),(20)} Adicionalmente de los artículos consultados se identificó al estreptococo del grupo B como uno de los principales microorganismos causantes de esta patología el cual se asocia a corioamnionitis materna.^{(21),(22)}

Acerca del diagnóstico encontramos que la sepsis es una patología con una clínica muy inespecífica por lo cual se debe hacer un examen físico exhaustivo, teniendo en cuenta factores como control prenatal, edad gestacional, parto y peso al nacer, sin embargo en este momento no existe una escala ni un puntaje que se considere confiable para el diagnóstico de esta patología, con relación a los paraclínicos se halló que el gold standard es el hemocultivo, sin embargo este examen tiene varios limitantes como el tiempo del resultado, los falsos positivos y los falsos negativos, además de este, también están el hemograma para el cual existe una escala de probabilidad de sepsis, la cual es confiable para la sospecha pero no para el diagnóstico, están los biomarcadores en donde vemos que los más usados son la PCR y la procalcitonina ya que son las más fáciles de realizar en la práctica clínica y además son costo efectivos, aunque también tengan ciertas desventajas, sin embargo también se están estudiando nuevos

biomarcadores dentro de los cuales los más prometedores son la IL-6, la IL-8 y el CD64, también se está estudiando la posibilidad de realizar un perfil de expresión genética no solo para el diagnóstico sino también para la predicción de la sepsis neonatal. De momento no existe el biomarcador perfecto por lo cual la sospecha se debe hacer con base en los factores de riesgo y el diagnóstico se debe hacer con la combinación de un buen examen físico y los paraclínicos. ^{(3), (4), (5), (7), (9), (10), (11), (23), (24),(25),(26),(27),(28),(29)}

En cuanto al tratamiento las medidas de manejo iniciales como la terapia de fluidos, el manejo de la vía aérea y el soporte cardiovascular fueron similares en los artículos consultados, al igual que el tratamiento antibiótico empírico el cual consiste en ampicilina iv 100 mg/kg cada 8 horas y un aminoglucósido como la gentamicina iv 4 mg/kg cada 24 horas. ^{(4),(12)} Sin embargo en artículos como el de Walker et. al (2019) desarrollado en el reino unido tienen un protocolo de manejo diferente de acuerdo a su tiempo de presentación, para la sepsis neonatal temprana recomiendan el uso de una bencilpenicilina (penicilina G) iv 50.000 U/kg/día y un aminoglucósido como la gentamicina iv 4 mg/kg cada 24 horas y para la sepsis neonatal tardía flucloxacilina iv 25 mg/kg/día dividido en 3 a 4 dosis y gentamicina iv 5 mg/kg cada 24 horas. ⁽³¹⁾ Por otra parte el tratamiento dirigido varía de acuerdo al microorganismo aislado y los patrones de resistencia antibiótica del medio. ⁽³⁵⁾ Adicionalmente como recomendaciones generales de manejo los artículos coinciden en que se debe identificar y tratar dentro de la primera hora, se debe mantener una perfusión y presión arterial adecuada y no se debe retrasar el inicio de la terapia antibiótica por el contrario se debe iniciar una terapia antibiótica empírica y se ajusta cuando se obtengan resultados de los hemocultivos de acuerdo al microorganismo aislado. ^{(4),(6),(7),(12),(31),(33),(34),(35)}

9. CONCLUSIONES

- La sepsis neonatal continúa siendo una de las principales causas de morbimortalidad principalmente en lo recién nacidos con factores de riesgo pese a los avances médicos
- Debemos tener siempre la sospecha clínica, ya que su presentación es muy insidiosa, además la demora en el diagnóstico y en el tratamiento incide sobre el pronóstico global del recién nacido infectado
- Se debe intentar disminuir la cantidad de partos pretérmino ya que la prematuridad es uno de los principales factores de riesgo. Adicionalmente al haberse identificado el bajo peso al nacer, la deficiencia de vitamina D y la corioamnionitis como importantes factores de riesgo se deben plantear las intervenciones necesarias para su prevención y manejo adecuado.
- Cada vez se están buscando nuevos parámetros y marcadores de sepsis con el propósito de tener un mayor acierto en el diagnóstico paraclínico y así un inicio temprano de antibioticoterapia buscando disminuir la morbimortalidad. El futuro diagnóstico está en los biomarcadores y en los marcadores genéticos con altas tasas de sensibilidad y especificidad en la literatura encontrada.

11. RECOMENDACIONES

- Se recomienda ampliar la investigación sobre la deficiencia de vitamina D como factor de riesgo para el desarrollo de sepsis neonatal por ejemplo por medio de un metanálisis donde se logre evaluar incidencia y permita generar las estrategias de prevención pertinentes.
- Estudiar más a fondo los diferentes biomarcadores posibles ya que hay unos muy prometedores, también encontrar la forma de que sean costo-efectivos y que se tenga la posibilidad de usarlos en la práctica clínica ya que por el momento solo se encuentran disponibles en laboratorios de investigación, pero no clínicos.
- Ampliar las estrategias de salud pública, ampliando la cobertura de diagnóstico de colonización por estreptococo en la materna gestante ya que ha demostrado una importante disminución de la contaminación neonatal durante el parto

12. ASPECTOS ÉTICOS LEGALES

12.1 Legislación colombiana

RESOLUCIÓN NÚMERO 8430 DE 1993, la finalidad de esta Ley es establecer las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, más específicamente en el Artículo 11, literal a, que regula la investigación sin riesgo.

LEY 23 DE 1982, su finalidad es reglamentar los derechos de autor de obras literarias, científicas o artísticas.

12.2 Declaración de contribución de los autores

Todos los autores mencionados han participado en el desarrollo y escritura del documento.

12.3 Declaración de financiación

Para el desarrollo de este trabajo no recibimos ningún tipo de financiación de entidades públicas, privadas, comerciales ni sin ánimo de lucro.

12.4 Conflicto de intereses

Declaramos que no tenemos ningún conflicto de interés.

13. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 23 de febrero de 2016;315(8):801.
- (2) Junco Torres I. Características del recién nacido. En: Guijarro Jimenez A. Frenck Peck A. Espejo Pareja EI. DE Cala De Andrés R. El manual de puericultura. 9. Madrid:Ergon; 2018. 19-33.
- (3) Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, De Giorgi E, Schettini F, et al. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. Pediatrics and neonatology 2016 Aug;57(4):265-273.
- (4) Shane AL, Dr, Sánchez PJ, Prof, Stoll BJ, Prof. Neonatal sepsis. Lancet, The 2017;390(10104):1770-1780.
- (5) Iroh Tam P, Bendel CM. Diagnostics for neonatal sepsis: current approaches and future directions. Pediatric research 2017 Oct;82(4):574-583.
- (6) Blatt S, Schroth M. Neonatal Sepsis: Clinical Considerations. Journal of Child Science 2017 Jan;7(1):e54-e59.
- (7) Ershad M, Mostafa A, Dela Cruz M, Vearrier D. Neonatal Sepsis. Curr Emerg Hosp Med Rep 2019 Sep 15;7(3):83-90.

- (8) Mohsen L, Ramy N, Saied D, Akmal D, Salama N, Abdel Haleim MM, et al. Emerging antimicrobial resistance in early and late-onset neonatal sepsis. *Antimicrobial resistance and infection control* 2017;6(1):63.
- (9) Hedegaard SS, Wisborg K, Hvas A. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis - a systematic review. *Infectious Diseases* 2015 Mar;47(3):117-124.
- (10) Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine* 2017 May 7;31(12):1646-1659.
- (11) Zea-Vera A, Ochoa TJ. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. *Journal of tropical pediatrics* 2015 Feb;61(1):1-13.
- (12) Karen M. Puopolo, FAAP, William E. Benitz, FAAP, Theoklis E. Zaoutis, MSCE, Management of Neonates Born at ≥ 35 0/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. ;142.
- (13) Murthy S, Godinho MA, Guddattu V, Lewis LES, Nair NS. Risk factors of neonatal sepsis in India: A systematic review and meta-analysis. *PloS one* 2019;14(4):e0215683.
- (14). Chávez M, Rengifo E, Garcia L. Caracterización epidemiológica de pacientes con sepsis neonatal en un hospital de la ciudad de Cali. Colombia .2017
- (15) Van den Hoogen A, Gerards LJ, Verboon-Maciolek MA, Fleer A, Krediet TG. Long-Term Trends in the Epidemiology of Neonatal Sepsis and Antibiotic Susceptibility of Causative Agents. *Neonatology* 2009 Dec;97(1):22-28.

- (16) Yusef D, Shalakhti T, Awad S, Algharaibeh H, Khasawneh W. Clinical characteristics and epidemiology of sepsis in the neonatal intensive care unit in the era of multi-drug resistant organisms: A retrospective review. *Pediatrics and neonatology* 2018 Feb;59(1):35.
- (17) Amare D, Mela M, Dessie G. Unfinished agenda of the neonates in developing countries: magnitude of neonatal sepsis: systematic review and meta-analysis. *Heliyon* 2019 Sep;5(9):e02519.
- (18) Verma P, Berwal P, Nagaraj N, Swami S, Jivaji P, Narayan S. Neonatal sepsis: epidemiology, clinical spectrum, recent antimicrobial agents and their antibiotic susceptibility pattern. *International Journal of Contemporary Pediatrics* 2015:176-180.
- (19) Rajeshwari Dhandai, Mamta Jajoo, Amitabh Singh, Anirban Mandal, Rahul Jain. (2018) Association of vitamin D deficiency with an increased risk of late-onset neonatal sepsis. *Paediatrics and International Child Health* 38:3, pages 193-197.
- (20) Cetinkaya M, Cekmez F, Buyukkale G, et al. Lower vitamin D levels are associated with increased risk of early-onset neonatal sepsis in term infants. *J Perinatol.* 2015;35:39–45.
- (21) Rosemary Higgins RD, Saade G, Polin RA, Grobman WA, Buhimschi IA, Watterberg K, et al. Evaluation and Management of Women and Newborns With a Maternal Diagnosis of Chorioamnionitis: Summary of a Workshop. *Obstetrics and gynecology* 2016 Mar;127(3):426-436
- (22) Porres M, Longueira C, Dominguez C et.al. Sepsis de inicio precoz. Hospital Universitario Vall d Hebrón. Barcelona. 2019
- (23) Coetzee M, Mbowane NT, de Witt TW. Neonatal sepsis: Highlighting the principles of diagnosis and management. *SAJCH : the South African journal of child health* 2017 Jun 1,;11(2):99-103.

- (24) Manzoni P, MD, PhD. Hematologic Aspects of Early and Late-Onset Sepsis in Preterm Infants. *Clinics in perinatology* 2015;42(3):587-595.
- (25) Tushar P, Hemalta. Haematological Scoring System-Is it the most Accurate Neonatal Sepsis Predictor? . *National journal of laboratory medicine*. 2018 Jul. 7(3): 29-33.
- (26) Gilfillan M, Bhandari V. Biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis: Clinical practice guidelines. *Early human development* 2017 Feb;105:25-33.
- (27) Sharma A, Thakur A, Bhardwaj C, Kler N, Garg P, Singh M, et al. Potential biomarkers for diagnosing neonatal sepsis. *Current Medicine Research and Practice* 2020 Jan;10(1):12-17.
- (28) Yousef Memara M. Alizadeha N., Varshochia. M, Samadi Kafil H.. Immunologic biomarkers for diagnostic of early-onset neonatal sepsis". *THE JOURNAL OF MATERNAL-FETAL & NEONATAL MEDICINE* 2019;32(1):143-153.
- (29) Srinivasan L, MBBS, Kirpalani, Haresh, BM, MSc, Cotten, Charles Michael, MD, MHS. Elucidating the role of genomics in neonatal sepsis. *Seminars in perinatology* 2015;39(8):611-616.
- (30) García-Canales Adrián, Peña-Juárez Rocío Alejandra, Sandoval-Franco Luz de María. Vasopresores e inotrópicos: uso en pediatría. *Arch. Cardiol. México*. [revista en Internet]. 2018 Mar [citado 2020 Oct 13] ; 88(1): 39-50. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-99402018000100039&lng=es.
<https://doi.org/10.1016/j.acmx.2017.02.005>.
- (31) Walker O, Kenny CB, Goel N. Neonatal sepsis. *Paediatrics and Child Health* 2019 Jun;29(6):263-268.

- (32) Dong, Ying, and Christian P Speer. "Late-onset neonatal sepsis: recent developments." Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition vol. 100,3 (2015): F257-63. doi:10.1136/archdischild-2014-306213
- (33) Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS. Group B streptococcal infections. In: Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases, 31st ed. American Academy of Pediatrics. Itasca, IL 2018. p.762.
- (34) Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS. Staphylococcus aureus. In: Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases, 31st ed. American Academy of Pediatrics. Itasca, IL 2018. p.746.
- (35) Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS. Coagulase-Negative Staphylococcal infections. In: Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases, 31st ed. American Academy of Pediatrics. Itasca, IL 2018. p.746.
- (36) Wynn JL. Defining neonatal sepsis. Current opinion in pediatrics 2016 Apr;28(2):135-140.
- (37) Demiris G, Oliver DP, Washington KT. Chapter 3 - Defining and Analyzing the Problem. In: Demiris G, Oliver DP, Washington KT, editors. Behavioral Intervention Research in Hospice and Palliative Care: Academic Press; 2019. p. 27-39
- (38) Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS. Tables of antibacterial drug dosages. In: Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases, 31st ed. American Academy of Pediatrics. Itasca, IL 2018. p.914.

(39) Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr* 1988;112: 761e7

