



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**FACTORES OBSTÉTRICOS ASOCIADOS A SEPSIS NEONATAL
TEMPRANA
HOSPITAL NACIONAL LUIS NICASIO SÁENZ 2016**

**PRESENTADA POR
ADA GINA CABRERA LUCEN**

**ASESOR
DR. PEDRO JAVIER NAVARRETE MEJÍA**

TESIS

**PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRA EN MEDICINA
CON MENCIÓN EN PEDIATRÍA**

LIMA – PERÚ

2017



Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada

CC BY-NC-ND

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**FACTORES OBSTÉTRICOS ASOCIADOS A SEPSIS NEONATAL
TEMPRANA
HOSPITAL NACIONAL LUIS NICASIO SÁENZ 2016**

TESIS

**PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRA EN MEDICINA
CON MENCIÓN EN PEDIATRÍA**

**PRESENTADA POR
ADA GINA CABRERA LUCEN**

**ASESOR
DR. PEDRO JAVIER NAVARRETE MEJÍA**

LIMA, PERÚ

2017

JURADOS

Presidente: José Luis Pacheco de la Cruz. Maestro en Salud pública

Miembro: Jorge Enrique Amoros Castañeda. Maestro en Docencia Universitaria

Miembro: Juan Carlos Velasco Guerrero. Doctor en salud Pública

A mis padres, quienes me ayudaron en forma incondicional y son mi motivación de todo lo que he logrado.

AGRADECIMIENTO

A Dios, mi familia y mis maestros, ya que ellos me enseñaron día a día, con dedicación y esfuerzo, lo que es investigar y gracias a todos ellos que hicieron posible la realización de la presente tesis.

ÍNDICE

	Pág.
Portada	i
Jurado	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimiento	iv
Índice	v
Resumen	vi
Abstract	vii
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO	3
1.1 Antecedentes	
1.2 Bases teóricas	12
1.3 Definición de términos básicos	30
CAPÍTULO II: HIPÓTESIS Y VARIABLES	31
2.1 Formulación de la hipótesis	
2.2 Variables y su operacionalización	
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	33
3.1 Tipo y diseño de la investigación	
3.2 Diseño muestral	
3.3 Procedimientos de recolección de datos	34
3.4 Procesamiento y análisis de los datos	
3.5 Aspectos éticos	
CAPÍTULO IV: RESULTADOS	35
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN	43
CONCLUSIONES	48
RECOMENDACIONES	49
FUENTES DE INFORMACIÓN	
ANEXOS	
Anexo 1: Instrumentos de recolección de datos	

RESUMEN

El objetivo es conocer los factores obstétricos asociados a sepsis neonatal temprana en el Hospital Luis Nicasio Sáenz entre julio y diciembre de 2016.

Es un estudio, analítico, retrospectivo, transversal. Se revisaron 103 historias clínicas de neonatos; de los cuales 41 tiene diagnóstico de sepsis neonatal temprana e ingresaron a la Unidad de Intermedios y Unidad de Cuidados Intensivos y 62 neonatos no tienen diagnóstico de sepsis neonatal.

Los resultados son el 39,8% (41/103) de neonatos desarrollaron sepsis neonatal temprana y los factores obstétricos asociados fue corioamnionitis ($p=0.002$) y fiebre materna durante el parto ($p=0.012$), estadísticamente significativos; el 53,4% (55/103), fue sexo masculino; el 70,9% (73/103), neonatos a términos con peso adecuado para la gestacional. El término de la gestación fue cesárea en 68,0% (70 / 103), con apgar > a 7 a los 5 minutos en 90,3% (93 / 103) de los neonatos. Las gestantes que tenían factor de riesgo obstétrico recibieron tratamiento antibiótico durante el parto en 45,6% (47/103) y con respecto al germen aislado en los cultivos, predominó los bacilos gram negativos, *escherichia coli* y *klebsiella*, y los exámenes realizados, hemograma eran negativos en el 57,3% (59 / 103) y proteína c reactiva el 50,5% (52 / 103) son positivos.

Los factores obstétricos asociados a sepsis neonatal estadísticamente significativos son coriomnionitis ($p=0.002$) y fiebre materna durante el parto ($p=0.012$) y el principal microorganismo aislado en sepsis neonatal fue los bacilos gram negativo (*Escherichia coli*).

- **Palabras clave:** sepsis neonatal temprana, factores obstétricos

ABSTRACT

The objective know the obstetric factors associated with early neonatal sepsis at the Luis Nicasio Sáenz Hospital between July and December of 2016

It is a study, analytical, retrospective, transversal 103 clinical histories were checked of neonates; 41 of whom had a diagnosis of early neonatal sepsis and entered the intermediate and unit intensive care and 62 neonates did not have diagnosed of neonatal sepsis.

The results are 39.8% (41/103) of neonates developed early neonatal sepsis and the associated obstetric factors were chorioamnionitis ($p = 0.002$) and maternal fever during delivery ($p = 0.012$), being statistically significant, 53.4% (55/103). Were male, 70.9% (73/103) were neonates to terms with an adequate weight for gestational age. The term of the gestation was Caesarean in 68.0% (70/103), with $\text{apgar} > 7$ at 5 minutes in 90.3% (93/103) of the neonates. Pregnant women with obstetric risk factors received antibiotic treatment during childbirth in 45.6% (47/103), and with respect to the isolated germ in the cultures, the prevalence of gram-negative bacillus coli and Klebsiella, and the examinations performed, Blood counts were negative in 57.3% (59/103) and 50.5% (52/103) c-reactive protein were positive.

Statistically significant obstetric factors associated with neonatal sepsis were coriomnionitis ($p = 0.002$) and maternal fever during childbirth ($p = 0.012$) and the main microorganism isolated in neonatal sepsis were gram negative bacillus (*E. coli*).

- **Key words:** Early neonatal sepsis, obstetric factors

INTRODUCCIÓN

Según los organismos internacionales y especialistas se considera periodo neonatal los primeros 28 días a partir del nacimiento, es una de las etapas de mayor susceptibilidad del ser humano, de contraer infecciones, ello debido principalmente a la vulnerabilidad de que el recién nacido tiene un sistema de inmunidad celular, humoral y fagocítica prematuro.^{1, 2}

En los últimos años, se evidencia una reducción en cuanto a la tasa de mortalidad neonatal mundial de 33 muertes por cada 1.000 nacidos vivos en 1990 a 21 por cada 1.000 nacidos vivos en el 2012 (36%), lo que se traduce en una reducción de las muertes neonatales de 4,6 millones en 1990 a 2,9 millones en 2012. Las causas de muertes neonatales son sepsis (22%), meningitis (12%), neumonía (10%) y 34% son causados por complicaciones de la prematuridad.¹

En América latina, la reducción de mortalidad neonatal es de 55%, pasando de 33 muertes por cada 1 000 nacidos vivos en 1990 a 10 en 2012, es decir actualmente se registran aproximadamente 106 mil defunciones neonatales por año. En el Perú, en los últimos veinte años, la mortalidad infantil y la mortalidad neonatal han descendido significativamente, siendo las infecciones una de las causas principales de mortalidad en menores de un año.¹

Existe evidencia de que la mortalidad neonatal ha reducido, a pesar que las causas son las infecciones neonatales donde se ven más afectados, neonatos de bajo peso, los prematuros y aquellos neonatos expuestos a gestantes que cursaron con

ruptura prematura de membranas prolongadas, uno de los factores maternos asociados a sepsis.^{3,4}

El germen predominante es el *Streptococcus agalactiae* aislado en los cultivos de neonatos que padecen infecciones, considerándose que en los países poco desarrollados la prevalencia de germen son las enterobacterias.⁵

Por lo tanto, la investigación propuesta permite actuar en forma oportuna y mejorar las condiciones de salud en las salas de neonatología y prevenir secuelas posteriores en nuestros niños. Bajo este contexto la presente investigación aportará beneficios a nuestra institución y ayudará para seguir realizando trabajos de investigación en otras instituciones de nuestro país, siendo las infecciones neonatales una de las morbilidades más frecuentes en salas de intermedios y cuidados intensivos neonatales.

CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO

1.1 Antecedentes

En el año 2016, se realizó un estudio descriptivo, el objetivo es buscar la asociación entre *corioamnionitis* con colonización gastrointestinal en neonatos prematuros, por lo que se incluye a 106 neonatos, de ellos 32 recién nacidos eran hijos de madre con *corioamnionitis*, sin funisitis y 26 tenían *corioamnionitis* con funisitis, se tomó muestras de heces a todos los neonatos dentro de los 7 primeros días de vida aislando flora bacteriana difusa, encontrando que las fusobacterias del género *sneathia mycoplasmataceae*, se asoció con mayor riesgo de sepsis neonatal y a la vez muerte neonatal, por lo que se concluye que la alteración en la flora gastrointestinal inducida por *corioamnionitis* predispone significativamente a sepsis neonatal.⁶

En el año 2016, se realizó un estudio de cohorte retrospectivo donde se incluyen a 43,560 recién nacidos a término, datos recopilados desde el 2003 al 2011, el objetivo del estudio fue observar la asociación entre fiebre materna durante el parto y sepsis neonatal, los resultados son, que las gestantes con fiebre mayor a 39°C durante el parto se asoció a un riesgo elevado de sepsis neonatal 16,08 (IC del 95%: 2.15, 120.3), así también los neonatos presentan apgar bajo y hubo mayor ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales ($p < 0,001$), por lo que se incrementó los partos por cesárea, debido a que los partos vaginales es un indicador de morbilidad grave en el neonato.⁷

En el año 2016, se realizó un estudio de tipo cohorte analizado retrospectivamente en un hospital universitario a 125 neonatos con diagnóstico de sepsis neonatal de inicio temprano con cultivo positivo y su asociación a parámetros clínicos según agente etiológico aislado, con características clínicas de sepsis neonatal y los factores de riesgos maternos estudiados como ruptura prematura de membranas >18h, *coriomnionitis* y fiebre materna, también se tomó muestra de sangre para reactantes de fase aguda que son la proteína c reactiva que fue positivo y leucocitosis fue similar para todos los gérmenes como *streptococcus* del grupo B (80%), *echerichia coli* (8,8%), *enterococos* (6,4%) y otros patógenos (4,8%). Los hallazgos clínicos encontrados fue la hemorragia detectado con frecuencia en infecciones por *echerichia coli* y *leucomalacia periventricular* más convulsiones en otros gérmenes.⁸

En el año 2016, se realizó un análisis retrospectivo con una población de 5, 849 neonatos con peso menor a 1500g, edad gestacional de 22 a 33 semanas, con el objetivo de buscar asociación entre *corioamnionitis* y sepsis neonatal, como resultados se asoció que *corioamnionitis* aumentó la incidencia de sepsis neonatal y patología pulmonar crónica (OR = 1,71; p <0,001) a corto plazo y menor incidencia de síndrome de dificultad respiratoria (OR = 0,54; p <0,001), por lo que se determinó que la *corioamnionitis* no es factor de riesgo para trastornos del neurodesarrollo y muertes de lactantes prematuros a los 3 años de edad, tampoco se asoció a patologías como hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular y muerte neonatal precoz.⁹

En el año 2016, se desarrolló un estudio tipo longitudinal retrospectivo, donde se realizó seguimiento a los recién nacidos con diagnóstico de probable sepsis neonatal que fueron admitidos a la unidad de salas de intermedio y cuidados intensivos neonatales del hospital nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú en los años 2011 y 2012, con un total de 8, 261 neonatos, donde el estudio incluye a 200 neonatos para el seguimiento, con resultados que el 4,1% desarrollaron sepsis neonatal confirmada por cada 1000 nacidos vivos y la tasa de mortalidad fue de 0.97 por cada 1000 nacidos vivos (IC 95%). Los gérmenes aislados más frecuentes fue *staphylococcus coagulasa* negativo y *aureus*, ambos microorganismos resistentes a oxacilina, rotando posteriormente a vancomicina por mala evolución clínica, por lo que se concluye que el antibiótico administrado no estuvo acorde con el agente microbiológico aislado en cultivos en el hospital aumentando así, la tasa de sepsis neonatal confirmada y la incidencia de mortalidad por esta patología.¹⁰

En el año 2015, se realizó un estudio de caso y control que incluyó una población de 234 neonatos, de los cuales 78 casos y 136 controles, utilizando la técnica de muestreo sistemático, lo cual esta investigación determinó que (76,8%) de los casos tenían sepsis neonatal de inicio temprano, por lo que se mostró como factores de riesgo maternos a la infección urinaria [AOR = 5. 23; IC del 95% (1.82, 15.04)], ruptura prolongada de membranas [AOR = 7. 43; IC del 95% (2,04, 27,1)], fiebre intraparto [AOR = 1 6. IC del 95% (1.29, 28.31)] y los factores neonatales fue, apgar <7 al minuto 5 [AOR = 68. 9; IC del 95% (3.63, 1308), donde concluye, que tanto factores maternos y neonatales contribuyen a la aparición de sepsis neonatal temprana en los servicios de neonatología.¹¹

En el 2015, se desarrolló un estudio de cohorte prospectivo en el nuevo hospital Civil de Guadalajara doctor Juan I. Menchaca, de la ciudad de Guadalajara Jalisco, donde su población fue todos los pacientes nacidos en el hospital mencionado con un total de 14 207, donde el 51,4% pertenece al género masculino y el 48.6% género femenino, la edad gestacional promedio fue de 38,5 semanas y el 12% (1, 711) neonatos tenían una edad gestacional menor a 32 semanas y peso menor a 1,500g. El germen frecuente aislado son los bacilos gramnegativos y los factores maternos estudiados son gestantes menores de 15 años, fiebre durante el parto y la ruptura prematura de membranas prolongadas mayor a 18 horas donde se concluye que existe asociación independiente con la edad de la gestante y que todos los factores maternos mencionados están asociados a sepsis neonatal temprana.¹²

En el año 2014, se desarrolló ensayos aleatorios, con el objetivo; demostrar si la administración profiláctica de antibiótico en mujeres con ruptura prematura de membrana fue de beneficio para disminuir el riesgo de infección tanto en las madres y en los neonatos a término, con estudios comparados con placebo. Se incluye cuatro estudios con un total de 2,639 mujeres; donde no se evidencia reducción estadísticamente significativa en cuanto a endometritis con el uso de antibióticos (RR 0,34) intervalo de confianza del 95% (IC) 0,05 a la 2.31). y no se observó diferencias significativas en la disminución de sepsis neonatal en comparación a estudios anteriores (RR promedio 0,57; IC del 95%: 0,08 a 4,26) pero si hubo reducción en la incidencia de sepsis neonatal de aparición temprana en recién nacidos de madres que recibieron antibióticos profilácticos, también se incrementó el número de cesáreas (RR 1,33; IC del 95%: 1,09 a 1,61), disminuyó el tiempo de

hospitalización promedio de seis días; aumentó la población de pacientes con hipertensión y preclamsia en el grupo de gestantes que recibieron antibióticos; en el grupo control no hubo ningún caso mortalidad neonatal. Por lo que se concluye que no existe evidencia del beneficio de antibióticos de rutina en gestantes con ruptura prematura de membranas sin infección confirmada, debido al potencial de resistencia de los microorganismos y efectos adversos de los antibióticos.¹³

En el año 2014, se desarrolló una investigación de tipo caso y control en la ciudad de Colombia, para evaluar la mortalidad neonatal y sus factores de riesgo asociados, con una población de casos (n = 51) neonatos (>1,200g) que fallecieron dentro de los primeros días de vida y los controles que son 125 neonatos con un peso (>1,200g) y son dados de alta de las salas de cuidados intensivos neonatales dentro de los 28 días. Los resultados fue, que las cesáreas tuvo relación baja con mortalidad neonatal (IC 95%=0,14 – 0,71, OR=0,32) y los factores que se asociaron a la alta tasa de mortalidad son las gestantes procedentes de zonas rurales, peso de los neonatos <2,500g, y aquellos sometidos a maniobras de reanimación cardiopulmonar (IC 95%=1,12 – 6,.25, OR =2,64; IC 95%=1,01 – 6,60 OR=2,59; IC 95% = 2,44 – 14,00; OR=5,84). Por lo que las intervenciones deben ser más tempranas en los centros de salud y actuar de forma inmediata en las unidades de cuidados intensivos para así disminuir la incidencia de mortalidad.¹⁴

En el año 2014, se desarrolló ensayos aleatorios controlados, donde se incluyen once estudios conformados por 1,296 mujeres que tenían infección intraamniótica (*corioamnionitis*). Estos ensayos compararon aquellas mujeres que recibieron tratamiento antibiótico, placebo, y a los que no recibieron ningún tratamiento antes

y después del parto. Los resultados a evaluar fueron infección neonatal, tiempo de hospitalización y muerte neonatal versus materna. Antibióticos utilizados durante el parto se menciona a gentamicina, ampicilina / sulbactam, cefotetan y clindamicina. En dos metaanálisis no se encontraron diferencias significativas en tasas de infección neonatal en 163 neonatos con riesgo relativo (RR) de 1,07, 95% intervalo de confianza (IC) 0,40 a 2,86 y fracaso de tratamiento en endometritis en 163 participantes con IC del 95%: 0,27 a 2,70; RR 0,86; por lo que se considera calidad de evidencia baja. En otros dos metaanálisis donde se evaluaron el uso de antibióticos con placebo después de un parto vaginal; no se mostró diferencias significativas en las tasas de mortalidad neonatal y la endometritis postparto. En cuatro ensayos hubo reducción en el tiempo de hospitalización neonatal y materna, en 292 mujeres 0.90 días, IC del 95%: -1,64 a -0,16; por lo que la diferencia significativa fue moderada en aquellas mujeres que recibieron antibióticos de corta duración intraparto en comparación a los que recibieron después del parto. Concluyendo que existe evidencia limitada en el tratamiento antibiótico adecuado para el manejo de pacientes con infección amniótica y que el tratamiento se debe continuar durante el puerperio. ¹⁵

En el año 2014, se desarrollaron ensayos controlados aleatorizados, donde se admiten dos estudios con una población de 362 mujeres embarazadas, ambos estudios comparan la eficacia de antibióticos (ampicilina sulbactam en 183 pacientes, frente a un placebo 179 pacientes, todas ellas con líquido amniótico teñido de meconio. En los resultados se evidencia que no hay diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la disminución de casos de sepsis neonatal en recién nacidos a la unidad de cuidados intensivos (riesgo relativo (RR)

1,00; IC del 95%: 0,21 a 4,76), tampoco como prevención de endometritis postparto (RR 0,50; IC del 95%: 0,18 a 1,38). Sin embargo, hubo disminución estadísticamente significativa en el riesgo de *corioamnionitis* (RR 0,36; IC del 95%: 0,21 a 0,62), donde no se reportaron resistencia al fármaco y efectos adversos graves.¹⁶

En el año 2014, se desarrolló un análisis de ensayos controlados aleatorios, con el objetivo evaluar en qué medida la colonización vaginal por *estreptococcus* del grupo B se asoció con sepsis neonatal después de inicio inmediato del tratamiento. Dentro de este estudio participaron ocho hospitales universitarios y 52 hospitales no académicos que incluyó una población de estudio seleccionada al azar de 723 a mujeres con ruptura prematura de membranas entre 34 a 37 semanas; una vez ingresado las gestantes se induce el parto vía vaginal o cesárea según criterio clínico, tomando una muestra previa de hisopado vaginal para aislar *estreptococcus* del grupo B, y si son positivos se inicia tratamiento antibiótico profiláctico inmediato. Como resultados se evidencia; que entre las participantes 103 mujeres eran colonizadas por *estreptococcus* del grupo B (SGB) con riesgo alto para sepsis neonatal temprana (15,2%) y el riesgo bajo de (1,8%) (odds ratio (OR) 0,10; IC del 95%: 0,01 a 0,84) en los que recibieron tratamiento inmediato. En mujeres con *estreptococcus* del grupo B negativo el riesgo fue bajo de (2,6%), a pesar que recibieron tardíamente el tratamiento y los que recibieron de inmediato tratamiento fue (2,9%); OR: 1,2; IC del 95%: 0,4-3,0). Se concluye que las gestantes con ruptura prematura de membranas y colonizadas con *estreptococcus* del grupo B se beneficiaron con el tratamiento antibiótico inmediato y las no colonizadas podrían postergar su parto hasta las 37 semanas.¹⁷

En el año 2013, se realizó un estudio piloto con el objetivo de evaluar el tratamiento antibiótico empírico en prevención de sepsis neonatal temprana, estudio retrospectivo realizado en el hospital regional de Malaysia con población de estudio que incluyen a todos los neonatos con menos de 72 horas de vida, aquellos con sospecha de sepsis neonatal y los que recibieron tratamiento empírico con ampicilina + gentamicina o ampicilina más cefotaxima. De un total de 852 recién nacidos admitidos a UCIN solo 391 tenían menos de 72 horas de vida y 323 cumplían todos los criterios de inclusión, estos fueron seleccionados según su edad gestacional prematuros <36 semanas y a término > 37 semanas y según su peso; bajo peso >2,500g y peso normal > 2,500g tras administración del antibiótico, ambos grupos mostraron diferencias significativas en cuanto al tiempo de hospitalización. De un total de 178 (55,1%) completo el tratamiento, mientras que los prematuros y de bajo peso al nacer (20,4%) cambiaron de antibiótico dentro de las 72 horas de vida y 70 neonatos (21,7%) después de las 72 horas de vida fue necesario cambiar el tratamiento antibiótico empírico por lo que se concluye que la tasa de fracaso al tratamiento empírico de inicio en fue mayor en los neonatos de bajo peso al nacer y prematuros, con mortalidad alta dentro de siete días de vida en este grupo de pacientes.¹⁸

En el año 2013, se realizó un estudio de casos y controles con el objetivo determinar el grado de asociación entre *corioamnionitis* materna y aparición de sepsis neonatal de inicio temprano, se incluyen a 148 pacientes de los cuales 74 pacientes del grupo casos y 74 pacientes del grupo control. El grupo de casos el 47% de niños de madres con *corioamnionitis*, son de sexo masculino y los del

control 35%; la edad gestacional y peso al nacimiento es 33 semanas +/- 4sem con peso 1,815g, en el grupo de casos y en el grupo control fue de 36 semanas +/-3 sem con peso aproximado de 2,418g, y los controles prenatales del grupo casos fue promedio 4.8 + 4.4 y los del grupo control fue 7.5 +/- 7.4 por lo que se concluye que se incrementa el riesgo de padecer sepsis neonatal de inicio temprano en los que tienen menos controles prenatales y corioamnionitis.¹⁹

En el año 2013, se realizó ensayos clínicos realizados con el objetivo evaluar colonización por *estreptococcus* del grupo B en gestantes y su asociación con sepsis neonatal. Las gestantes que se encontraban colonizados con *estreptococcus* del grupo B, recibieron tratamiento antibiótico endovenoso con ampicilina y penicilinas reduciendo así el riesgo de aparición de sepsis neonatal de inicio temprano en comparación a las mujeres gestantes que fueron alérgicos a penicilina o que no recibieron de forma oportuna el tratamiento. En conclusión, que el tratamiento antibiótico puede ser eficaz en gestantes que están colonizados por *estreptococcus* del grupo B, y así baja la incidencia de infección neonatal y/o sepsis de inicio temprano, en comparación al grupo que no recibió ningún tratamiento.²⁰

1.2 Bases teóricas

Epidemiología

La incidencia de sepsis neonatal oscila entre uno y cinco casos por cada 1000 nacidos vivos. El porcentaje de infección aumenta en gestantes con menor edad gestacional, por lo que la incidencia de sepsis neonatal de inicio temprano ha disminuido principalmente debido a la reducción de las infecciones estreptocócicas del grupo B por el uso de la profilaxis antibiótica intraparto.²⁴

La incidencia estimada de sepsis neonatal es de uno a dos casos por cada 1000 nacidos vivos. En un estudio prospectivo de vigilancia nacional (2006 a 2009), la incidencia de sepsis de inicio temprano, fue de 0,98 casos por cada 1000 nacidos vivos.²⁵ La mayor incidencia es en neonatos prematuros que en los recién nacidos a término. En un estudio de cohorte observacional (1996 a 2007), las incidencias reportadas de sepsis de inicio temprano y tardía en neonatos prematuros tardíos fueron 4,4 y 6,3 por 1000 nacidos vivos respectivamente.²⁶

Las tasas de infección por *streptococcus* del grupo B en sepsis temprana en los Estados Unidos notificadas a través del Informe de Vigilancia básica de los centros para el control y prevención de enfermedades, han disminuido de 0,6 por 1000 nacidos vivos en 2000 a 0,25 por 1000 nacidos vivos en 2013, y en la sepsis tardía se han mantenido relativamente estables en el mismo intervalo (0,4 por 1000 nacidos vivos en 2000 y 0,27 por 1000 nacidos vivos en 2013).²⁷

Etiología

Estreptococo del grupo B es el germen más frecuente en sepsis neonatal temprana y tardía. La incidencia ha disminuido en un 80 por ciento con el uso de profilaxis antibiótica intraparto, parece también reducir el riesgo de inicio temprano en sepsis neonatal. Otro germen frecuente es *escherichia coli* en sepsis neonatal.

Listeria monocytogenes, aunque es una causa bien conocida de sepsis de inicio precoz, solo es responsable de casos esporádicos de sepsis neonatal, y se observa comúnmente durante un brote de listeriosis.²⁸

Staphylococcus aureus resistente a la metilina adquirido en la comunidad, es un patógeno emergente en la sepsis neonatal. Las infecciones estafilocócicas bacterianas en los recién nacidos a término suelen ocurrir en asociación con sitios cutáneos y óseos.²⁹

El *enterococo*, un patógeno común en los neonatos prematuros, es una causa rara de sepsis en recién nacidos de término sano. Otras bacterias *gramnegativas* como *Klebsiella*, *Enterobacter*, *citrobacter spp* y *pseudomonas aeruginosa* se asocian con infección de inicio tardío, especialmente en neonatos admitidos en unidades de cuidados intensivos neonatales.³⁰

Los estafilococos coagulasa-negativos a menudo son una causa de infección nosocomial en recién nacidos enfermos (especialmente prematuros y / o neonatos que tienen catéteres intravasculares permanentes). Puede ser considerado un contaminante en niños sanos a largo plazo que no han sido sometidos a procedimientos invasivos.

Los agentes no bacterianos comunes asociados con la sepsis neonatal incluyen: virus del herpes simple, virus parvovirus, enterovirus y *Candida albicans*.

Factores de riesgo

Maternos: siguientes factores maternos están asociados con mayor riesgo de sepsis.

- *Corioamnionitis*; puede reflejar el inicio intrauterino de la infección.
- Temperatura materna intraparto $\geq 38^{\circ}\text{C}$
- Infección del tracto urinario.
- Colonización materna por *estreptococcus* del grupo B y hallazgos que aumentan el riesgo de infección en el neonato con cultivo de cribado vaginal-rectal positivo para *estreptococcus* del grupo B en la última gestación, Infante anterior con enfermedad séptica por *streptococcus* grupo B.
- Ruptura prematura de ura de la membrana ≥ 18 horas; el riesgo de sepsis probada aumenta cuando las membranas se rompen después de 18 horas.³¹

El cribado del *estreptococcus* del grupo B y la profilaxis antibiótica intraparto materna reducen el riesgo de infección por este germen pero no la eliminan.

En un estudio prospectivo de vigilancia nacional (2006 a 2009), la cultura de cribado del *estreptococcus* del grupo B fue negativa en el 81 por ciento de las madres de recién nacidos a término con *estreptococcus* del grupo B de inicio precoz.²⁵

Neonatales: El riesgo de desarrollar sepsis en el recién nacido es por la vulnerabilidad de sus barreras naturales y el gran compromiso de su sistema inmunológico.

- Durante la gestación se produce la transferencia placentaria de Inmunoglobulina G materno al feto y se inicia a partir de las 32 semanas de edad gestacional.
- Las otras inmunoglobulinas como la IgA secretora se encuentran disminuidas en los pulmones así como en el sistema gastrointestinal debido a que las barreras físicas naturales se encuentran son inmaduras en los recién nacidos especialmente la piel, cordón umbilical, pulmones e intestino.
- Existe disminución en cuanto a la actividad de la vía alterna del complemento (C3), por deficiencia en la opsonización de los gérmenes con su cápsula polisacárido.
- Cuando hay exposición a una infección se produce agotamiento de los depósitos de neutrófilos maduros medulares, estos neutrófilos tienen menor capacidad bactericida y menor capacidad de adherencia y fagocitosis.
- Esta alterada la inmunidad mediada por linfocito T helper y por los linfocito natural killer y también se encuentra alterada su memoria inmunológica.
- A menor edad gestacional mayor inmadurez inmunológica y alta frecuencia de infecciones.

Factores asociados a sepsis neonatal tardía

Existen factores asociados a sepsis tardía que están involucrados a patologías propias del recién nacido y también a su entorno y estas son:

1. Prematuridad (neonatos menores a 36 semanas)
2. Procedimientos invasivos realizados en salas de hospitalizaciones:
 - a. Colocación de catéteres intravasculares
 - b. Intubación endotraqueal prolongada
 - c. toracentesis y nutrición parenteral

3. Otros factores como hacinamiento hospitalario, hospitalizaciones prolongadas en salas de neonatología, uso de antibióticos y falta de espacio físico para la atención del recién nacido.³²

Fisiopatología

La sepsis neonatal de inicio temprano suele deberse a la transmisión vertical por el líquido amniótico contaminado o durante el parto vaginal a través del tracto genital inferior de la madre contaminado por gérmenes y esto se da por vía ascendente.³³

La *corioamnionitis* materna y la colonización por *estreptococcus* del grupo B, son factores de riesgo conocido para sepsis neonatal de inicio temprano.

Las infecciones tardías pueden ser adquiridas por los siguientes mecanismos:

- Transmisión vertical, dando como resultado una colonización neonatal inicial que evoluciona hacia una infección posterior.
- Transmisión horizontal desde el contacto directo con el personal de salud encargados de la atención o fuentes ambientales.

Los procedimientos invasivos realizados a los neonatos como catéter intravascular, aumenta el riesgo de infección tardía. La sepsis de inicio tardío se asocia rara vez con complicaciones obstétricas maternas y el uso de fórceps durante el parto y los electrodos colocados para el monitoreo intrauterino han sido implicados en la patogénesis de la sepsis de inicio temprano porque penetran en las barreras epiteliales defensivas del neonato.³⁴

Existen otros factores asociados como los metabólicos, incluyendo la hipoxia, hipotermia, la acidosis, y los trastornos metabólicos hereditarios que pueden contribuir al riesgo y la gravedad de sepsis neonatal.

Manifestaciones clínicas: Los signos y síntomas va desde sutiles hasta shock séptico.

En sepsis neonatal los síntomas son inespecíficos e incluyen desde problemas respiratorios (polipnea y taquipnea), letargia, inestabilidad térmica, irritabilidad, pobre succión y mala perfusión tisular e hipotensión, por estos signos y síntomas es importante reconocer a los neonatos en riesgo para sepsis neonatal de inicio temprano.

- Síntomas fetales y de parto, sufrimiento fetal durante el parto pueden ser indicadores tempranos de sepsis neonatal.
- Taquicardia fetal, antes y durante el parto, puede deberse a una infección intraamniótica.
- El líquido amniótico teñido con meconio, se asocia con riesgo elevado de sepsis neonatal.
- Puntaje de apgar ≤ 6 al nacimiento, que se asocia con mayor riesgo de sepsis neonatal.
- Inestabilidad de temperatura, puede haber hipertermia, hipotermia o temperatura normal. Los recién nacidos a término con sepsis tienen más probabilidades de hacer fiebre que los neonatos prematuros debido a que estos tienen más probabilidades de ser hipotermia.²⁴.
- Síntomas respiratorios y cardiocirculatorios, son frecuentes en neonatos infectados, aproximadamente el 85% de los recién nacidos con sepsis

precoz se presentan con dificultad respiratoria (taquipnea, polipnea y uso de músculos accesorios).²⁵ Apnea es menos común, y más probable en prematuros que en los neonatos a término, este síntoma clásico se presenta en la sepsis de inicio tardío producido por *Streptococcus* del grupo B. La enfermedad de inicio precoz puede estar asociada a hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, la taquicardia es un hallazgo común en sepsis neonatal pero no es específica, también puede ocurrir bradicardia, mala perfusión y la hipotensión son indicadores más sensibles de la sepsis neonatal de inicio temprano y tardío. En un estudio prospectivo de vigilancia nacional, el 40% de neonatos con infección requiere expansión de volumen y el 29% requirió apoyo vasopresor.

- Síntomas neurológicos, pobre succión, irritabilidad y convulsiones.³⁴ Las convulsiones es poco frecuente en sepsis neonatal, pero están asociadas a una alta probabilidad de infección del sistema nerviosos central. En un estudio prospectivo en una sola unidad neonatal, el 38% de neonatos con convulsiones se asoció a sepsis neonatal.³⁵ y entre el 20 – a 50% se asoció a niños con meningitis.³⁶
- Gastrointestinales, alimentación pobre, residuo gástrico mayor del 50%, de leche ofrecida, vómito, diarrea, hepatomegalia, esplenomegalia, ictericia y distensión abdominal.
- Piel; palidez, llenado capilar lento, petequias, piel marmórea, púrpura, esclerodema principalmente en el prematuro y acidosis Metabólica persistente.

Diagnóstico

El diagnóstico de sepsis neonatal temprana y tardía se basa en una combinación de clínica y pruebas de laboratorio usando diversos marcadores no específicos.

Exámenes de Laboratorio; en la evaluación diagnóstica es para identificar y tratar a todos los neonatos con sepsis bacteriana, esto incluye cultivos de fluidos corporales que confirman la presencia o ausencia de un germen patógeno bacteriano, y otras pruebas que se utilizan para evaluar la probabilidad de infección.

Cultivo de sangre; diagnóstico definitivo de sepsis neonatal se establece mediante un hemocultivo positivo. La sensibilidad de un solo hemocultivo para detectar la bacteriemia es de 90%

Las siguientes consideraciones son importantes cuando se obtiene muestras de sangres para los hemocultivos.

Sitio de muestreo; los hemocultivos pueden obtenerse mediante punción venosa, punción arterial, o muestra de vasos sanguíneos umbilicales.

Número de cultivos; se obtiene al menos una muestra de sangre antes de iniciar la terapia antibiótica empírica en neonatos con sospecha clínica de sepsis neonatal, aunque en algunas instituciones se obtienen dos muestras de hemocultivos de manera rutinaria.

Volumen de sangre; se basa en el peso del recién nacido, siendo un volumen adecuado mínimo de 1 mL muestra suficiente para la detección de bacteriemia.¹³

Se mencionan que en los lactantes que pesan ≤ 3 kg el volumen sugerido es de 2 ml y en los que pesan > 3 a 5 kg; por lo que el volumen sugerido es de 3 ml.

En estudios in vitro refieren que pequeños volúmenes muestran fiabilidad baja y también disminuye la sensibilidad para detectar bacteriemia.³⁷

Tiempo hasta la positividad; los sistemas automatizados para el monitoreo continuo de hemocultivos se usan de manera rutinaria y han acortado el tiempo para identificar cultivos positivos, por lo que en hemocultivos para sepsis neonatal la mayoría de los casos se hacen positivos en 24 a 36 horas.³⁸

Distinguir la infección de la contaminación; con un resultado de hemocultivo positivo es diagnóstico de sepsis cuando se identifica al patógeno bacteriano; el aislamiento de la flora de piel (diphtheroids) sugiere contaminación de la muestra y no infección, también se sugiere contaminación cuando se aíslan varias especies en el cultivo. Los estafilococos coagulasa-negativos pueden ser patógenos en pacientes portadores de catéteres vasculares permanentes o cualquier otro dispositivos invasivos, mientras que un solo hemocultivo positivo para estafilococos coagulasa-negativos es probable que represente un contaminante en los neonatos a término sin ningún factor de riesgo.

Punción lumbar; se debe realizar en neonatos que tengan sospecha de sepsis, ya que los signos clínicos que sugieren meningitis pueden no estar presentes en los neonatos y lactantes menores. Cuando un neonato se encuentra hemodinámicamente inestable, es mejor postergar el procedimiento de punción lumbar hasta que se encuentre estable, el líquido cefalorraquídeo se debe enviar para tinción gram, cultivo de rutina, estudio bioquímico con recuento celular, concentraciones de proteína y glucosa. La interpretación de líquido cefalorraquídeo debe darse según la edad gestacional, edad cronológica y el peso al nacer.³³

Cultivo de orina; la muestra de orina obtenido mediante punción suprapúbica o con catéter de la vejiga debe realizarse en neonatos mayores de una semana de vida.

Un cultivo de orina no es necesario ser de rutina en neonatos menores a 6 días de edad, porque su positividad es un reflejo de bacteriemia de alto grado en lugar de una infección del tracto urinario aislado.³⁹

Aspirados traqueales: pueden ser útiles si se obtienen inmediatamente después de la intubación.³³ Sin embargo, pueden reflejar la colonización del tracto respiratorio inferior en lugar de indicar un patógeno causante de infección a diferencia de un neonato que ha sido intubado durante varios días.

Recuento sanguíneo completo; se utiliza un hemograma completo para evaluar la probabilidad de sepsis neonatal asociado con factores de riesgo o signos de infección. Estos hallazgos anormales en un hemograma no pueden ser utilizados para establecer el diagnóstico de sepsis. En sepsis de inicio temprano se obtiene un recuento sanguíneo completo en cualquier neonato sometido a evaluación diagnóstica (completa o limitada) para detección de sepsis de inicio precoz, donde los resultados se utilizan en combinación con los signos y síntomas clínicos y factores de riesgo para determinar la probabilidad de sepsis y la incorporación de tratamiento antibiótico de ser necesario.

Los índices de neutrófilos anormales (que incluyen el recuento de neutrófilos absoluto elevado o deprimido y la proporción elevada de neutrófilos inmaduros a totales [relación I / T]) se asocian con sepsis neonatal. Sin embargo, estas pruebas son útiles en la identificación de los recién nacidos con probabilidad baja de desarrollar sepsis.³³

Dos grandes estudios multicéntricos han evaluado el valor diagnóstico de los índices de neutrófilos anormales en sepsis neonatal precoz.⁴⁰ Encontraron que el bajo recuento de glóbulos blancos (WBC) (<5000 / microL), la neutropenia relativa

(<5000 neutrófilos / microL) y la neutropenia absoluta (ANC <1000 neutrófilos / microL), con relación a I/T elevada se asociaron con sepsis probado con cultivos. Sin embargo, ninguna de las pruebas fue lo suficientemente sensible para predecir con fiabilidad la sepsis neonatal, sin embargo muestras para los índices anormales de neutrófilos obtenidos 6 a 12 horas después del parto son más predictivos para sepsis neonatal, porque los neutrófilos, aumentan durante las primeras seis horas de vida. ^{33, 41}

La relación I / T - Una relación I / T elevada ($\geq 0,2$) tiene la mejor sensibilidad de los índices de neutrófilos para predecir la sepsis neonatal y suele ser útil como prueba inicial cuando se usa en combinación con factores de riesgo.

En un estudio de 3,154 neonatos que fueron evaluados para diagnóstico de sepsis temprana con hemocultivo y dos mediciones en serie de glóbulos blancos, en índice I / T fue $\geq 0,2$ en 142 neonatos fueron positiva para sepsis y en 1,473 neonatos sin infección. ⁴²

La relación I/T está limitada por valores normales, lo que reduce su valor predictivo positivo, en neonatos sin clínica de infección.

Conteo absoluto de neutrófilos; el recuento de neutrófilos bajo como elevado pueden asociarse con sepsis neonatal, la neutropenia tiene mayor especificidad, ya que algunas condiciones como preeclampsia deprimen el recuento de neutrófilos en recién nacidos. Los recuentos de neutrófilos pueden cambiar según la edad gestacional, el tipo de parto, el lugar del muestreo, y el tiempo transcurrido después del parto.

En sepsis de aparición tardía; los recuentos de neutrófilos se utilizan para apoyar el diagnóstico de sepsis, en este contexto, los recuentos de neutrófilos son menos

variables que en los primeros días de vida. Sin embargo el recuento de glóbulos blancos son poco fiables en la identificación de neonatos con sepsis de inicio tardío. En un estudio de 37 826 neonatos (en su mayoría neonatos hospitalizados desde el nacimiento) que se sometieron a la evaluación para diagnóstico de sepsis tardía (4 a 120 días), con hemocultivo y recuento de neutrófilos anormal (<1000 ó > 50.000 / μL) y el recuento de neutrófilos (> 17.670 / μL), y la proporción elevada del índice I / T (≥ 0.2), con el recuento bajo de plaquetas (<50.000 / μL) se asociaron a positividad del cultivo.⁴³ Sin embargo, la sensibilidad fue baja para predecir con fiabilidad la aparición tardía de sepsis neonatal.

Proteína C reactiva; está aumentada en sepsis y otras patologías inflamatorias no infecciosas, como fiebre materna, asfixia perinatal, estrés fetal, aspiración de meconio, parto estresante, y hemorragia intraventricular. Una sola medición de este reactante de fase aguda poco después del nacimiento no es un marcador útil en el diagnóstico de infección neonatal; sin embargo controles secuenciales puede ayudar para el diagnóstico de sepsis neonatal. Si no hay elevación del valor de la proteína c reactiva y permanece en valores normales (<1 mg / dL [10 mg / L]), la posibilidad de sepsis es baja.³³ Los niveles de proteína c reactiva son útiles para orientar la duración de terapia antibiótica en sospecha de infección bacteriana neonatal, los recién nacidos con valores altos de proteína c reactiva y las que disminuyen a <1 mg / dL (10 mg / L) en 24 a 48 horas posterior al inicio de la terapia antibiótica, probablemente no es infección y generalmente no requieren tratamiento antibiótico si se tiene cultivos negativos. Por otra parte el uso de rutina de proteína c reactiva puede estar asociados con mayor duración de la estancia hospitalaria.

Un nivel elevado de proteína c reactiva solo no justifica la continuación de los antibióticos empíricos durante más de 48 horas en los neonatos y lactantes y con resultados de cultivo negativos.⁴⁴

Procalcitonina: Es un precursor peptídico de la calcitonina, liberado por células parenquimatosas como respuesta a toxinas bacterianas y se observa niveles elevados en pacientes con infecciones bacterianas. Estudios observacionales refieren que la procalcitonina es un marcador útil para detectar infecciones bacterianas graves en los neonatos febriles. En neonatos prematuros la procalcitonina elevada (superior a 0,5 ng / ml [0,5 mcg / L]) es mejor o equivalente que la proteína C reactiva en la detección de infección bacteriana. En un metaanálisis que incluye 16 estudios, la procalcitonina tiene una sensibilidad de 81% en sepsis neonatal y una especificidad de 79%.⁴⁵ Por lo tanto, aunque procalcitonina es un reactante de fase aguda con sensibilidad y especificidad alta no parece ser confiable como el único o principal indicador para el diagnóstico de sepsis neonatal.

Citocinas; los marcadores proinflamatorio (IL-6, IL-2, IL-8, interferón gamma y factor de necrosis tumoral alfa) y las citocinas antiinflamatorias (IL-4 e IL-10), en comparación con los niños sin infecciones.⁴⁵ Pero estas citocinas no se miden de forma continua debido al costo de la prueba y que ningún biomarcador único es suficientemente sensible como para detectar con fiabilidad las infecciones bacterianas como la sepsis neonatal.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de sepsis neonatal son las infecciones sistémicas virales, fúngicas y parasitarias, donde las causas no infecciosas se encuentran las patologías que cursan con inestabilidad térmica y que comprometen el sistema cardiovascular, respiratorio y neurológicos. Las pruebas microbiológicas distinguen la sepsis bacteriana neonatal de las infecciones sistémicas no bacterianas, como la anamnesis, el curso de la enfermedad, la radiografía de tórax, el electrocardiograma, gases arteriales, electrolitos, neuroimagen, glucosa y otros que ayudan a diferenciar los trastornos no infecciosos de sepsis en el recién nacido. A menudo es difícil diferenciar la sepsis neonatal de otras afecciones, sin embargo, debido a la alta incidencia de morbimortalidad causado por sepsis neonatal, se debe iniciar antibióticos empíricos después de la toma de muestras para los cultivos para realizar el diagnóstico definitivo.

Tratamiento

La terapia antibiótica empírica se inicia ante la sospecha de sepsis neonatal, una vez que se haya completado la evaluación debido al riesgo de morbimortalidad, la elección inicial de antibióticos parenterales en sepsis del recién nacido se basa en los patógenos probables más frecuentes.

En sepsis temprana: La terapia antibiótica se basa en la combinación de ampicilina y aminoglucósido, siendo eficaz en el tratamiento de los gérmenes comunes que causan la sepsis temprana en neonatos prematuros y a términos, como el *streptococcus* del grupo B y *escherichia coli*. debido a la aparición de gérmenes

resistentes a la cefalosporina, como especies de *enterobacter*, *klebsiella* y *serratia*, por lo que no se recomienda el uso rutinario de cefalosporina de tercera generación para manejo de sepsis neonatal, excepto en pacientes con sospecha de meningitis bacteriana debido a gérmenes gram negativos por su excelente penetración a líquido cefalorraquídeo.⁴⁶

En sepsis tardía: El tratamiento antibiótico empírico se basa en el microorganismo probable y según su patrón de sensibilidad a los antibióticos en un área determinado. En nuestro centro, el organismo causante predominante de sepsis neonatal tardía en neonatos pretérminos es estafilococo coagulasa negativo, y *staphylococcus aureus* por lo que se usa la combinación de vancomicina y gentamicina como terapia antibiótica empírica inicial para sepsis tardía, mientras se espera el aislamiento del germen causante de la infección y la susceptibilidad a los antibióticos.

La dosis endovenosa de ampicilina, vancomicina y gentamicina depende de la edad del paciente y la función renal del neonato.⁴⁷

Duración y respuesta al tratamiento: la duración del tratamiento antibiótico suele ser de 10 a 14 días para infecciones y sus complicaciones. Sin embargo, en meningitis la terapia es más larga hasta 21 días, la decisión de continuar la terapia antibiótica depende de los cultivos, clínica del paciente y la evaluación por el neonatólogo.

Tratamiento adjunto a los antibióticos: se ha evaluado una variedad de intervenciones inmunoterapéuticas coadyuvantes, pero ninguno ha demostrado ser eficaz en sepsis.⁴⁸ Estas terapias son:

Inmunoglobulina endovenosa: Se une a los receptores de superficie celular, activando el complemento y mejorando la dependencia de los anticuerpos. La propuesta de la administración de inmunoglobulina policlonal puede beneficiar a recién nacidos prematuros con infección bacteriana grave, sin embargo, varios ensayos no han demostrado que la administración de inmunoglobulina tenga beneficio absoluto en neonatos con sospecha o sepsis confirmada.⁴⁹

Basándonos en las pruebas disponibles, no recomendamos la administración de inmunoglobulinas en forma rutinaria en casos de sepsis neonatal.

Pentoxifilina: Un derivado de xantina, que inhibe la liberación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF) que generalmente se asocia con infecciones sistémicas por gram negativos. Los datos limitados sugieren que la adición de pentoxifilina asociado a terapia antibiótica reduce la mortalidad y la estancia hospitalaria en neonatos con sepsis.

Transfusiones de granulocitos: En una revisión sistemática, el uso de transfusiones de granulocitos no reduce la morbimortalidad en neonatos con diagnóstico de sepsis neonatal, observándose complicaciones pulmonares como efecto adverso, por lo que no se recomienda la administración de manera rutinaria la transfusión de granulocitos en pacientes con sepsis

Anticuerpos monoclonales: Se están realizando investigaciones para determinar si los anticuerpos monoclonales dirigidos a organismos específicos puede ser eficaz en el tratamiento de la sepsis neonatal.⁵⁰

Profilaxis:

Lactoferrina: Glicoproteína se ha utilizado como profiláctico para prevenir la sepsis neonatal. Es la mayor proteína en el suero del calostro, leche materna, lágrimas y saliva. Un metaanálisis de cuatro ensayos controlados aleatorios informaron que la suplementación con lactoferrina oral disminuyó el riesgo de sepsis neonatal, por lo que el uso de lactoferrina fue efectiva en neonatos de muy bajo peso al nacer (peso al nacer <1000 g) no reportándose efectos adversos, siendo rentable la administración profiláctica y una medida preventiva en sepsis neonatal en pretérminos.

Probióticos: Bifidobacterium, no recomendamos el uso rutinario de probióticos (definidos como microbios no patógenos vivos que colonizan el intestino) para la prevención de infección neonatal debido a que el uso no está bien definida. En dos metaanálisis publicados en 2014, los probióticos no se asociaron con la disminución de la de incidencia de sepsis neonatal aunque si hubo beneficios en reducir tasas de enterocolitis necrotizante y menor mortalidad.⁵¹

Medidas de control de la infección: las siguientes medidas de control de la infección reducen la incidencia de sepsis recomendado por la Academia Americana de Pediatría (AAP).

- Lavado de manos con jabón y agua en todo los entornos clínicos y utilizando un desinfectante para manos que no sean irritables y tener dispensadores accesibles. Se deben proporcionar productos alternativos de higiene de manos al personal con alergia al producto desinfectante. La higiene de las manos antes y después del contacto directo con el paciente, incluyendo el manejo de un dispositivo independientemente al uso de guantes), contacto

con fluidos corporales, piel y mucosas no intactas, vendajes de heridas, trasladarse de un sitio contaminado a otro durante el cuidado del mismo paciente y finalmente después de la eliminación de los guantes.

- Retirar joyas, relojes antes del lavado de manos y hasta después del contacto con los recién nacidos
- Uso de manguitos de ropa deben permanecer por encima de los codos durante la higiene de las manos y mientras se atiende al paciente.
- Cada paciente tiene un estetoscopio que se limpia con alcohol antes y después de cada uso.
- Uso de guantes estériles para la atención al paciente reduciendo así infecciones por gram positivos
- No uso de uñas artificiales y esmalte de uñas.
- Promover la educación y la retroalimentación del personal sobre los programas de higiene manual.

Prevención: Se ha controlado debido al acceso rápido a centros hospitalarios. Las siguientes medidas de control de la infección que reducen la incidencia de sepsis se recomendó en un informe de la Academia Americana de Pediatría. ⁵¹

2.3 Definición de términos básicos

- **Factores de riesgo:** Aquella característica o atributo que cuando está presente en un individuo el cual se asocia con la probabilidad de sufrir un daño o enfermedad.
- **Sepsis neonatal temprana:** Síndrome clínico caracterizado por signos sistémicos de infección los cuales se acompañan de bacteriemia en las primeras 72 horas de vida
- **Infección urinaria:** Es frecuente en las mujeres durante la gestación, presentando bacteriurea antes y durante el embarazo y en un 20 % - 40 % de gestantes con bacteriuria asintomática suelen hacer pielonefritis durante el embarazo.
- **Corioamnionitis:** Término histológico que define la inflamación del amnios y/o del corión, por infección bacteriana en el líquido amniótico, las membranas fetales, la placenta, o el útero. Corioamnionitis fue un término anatomopatológico definida a la infiltración leucocitaria de la placenta y en la clínica es utilizado como infección clínicamente evidente en la gestante, feto, membranas y la placenta.⁵²
- **Ruptura prematura de membranas:** Se define como la ruptura espontánea de las membranas amnióticas antes del trabajo de parto.

CAPÍTULO II: H

IPÓTESIS Y VARIABLES

2.1 Formulación de la hipótesis

Los factores obstétricos asociados a sepsis neonatal temprana en el hospital Luis Nicasio Saénz son infección urinaria, corioamnionitis, ruptura prematura de membranas y fiebre materna.

2.2 Variables y definición operacional

Variable	Definición	Tipo por su Naturaleza	Indicador	Escala de Medición	Categorías	Valores de las Categorías	Medio de Verificación
Factores Obstétricos	Característica presente que se asocia a posibilidad de sufrir patología	Cualitativo	Patologías asociada al incremento de infección en el RN	Politémica Nominal	Infección Urinaria RPM Corioamnionitis Fiebre materna	Sí No	Historia clínica
Sepsis neonatal Temprana	Síndrome clínico caracterizado por signos sistémicos de infección + bacteriemia en los primeros 3 días de vida	Cualitativa	Medidas según el tiempo de aparición	Nominal	Temprana Tardía	<72 horas >72 horas	Historia clínica
Edad gestacional	Semanas de embarazo calculada por FUM, Ultrasonido, Capurro o Ballard	Cuantitativa	Medidas según semanas de gestación	De Razón	Prematuro A término Postérmino	<37 sem 37 – 40 sem >40 sem	Historia clínica
Sexo	combinación y mezcla de rasgos genéticos	Cualitativa	Condición biológica referido al paciente	Nominal	Fenotipo Varón Fenotipo Mujer	Varón Mujer	Historia clínica

Tipo de parto	Forma de terminar la gestación	Cualitativa	Espontáneo inducido o programado	Nominal	Cesárea Parto Vaginal	Distócico Eutócico	Historia clínica
Apgar < a 3 a los 5min	Prueba para evaluar al recién nacido durante los primeros 10 minutos	Cualitativa	Depresión del Recién nacido al nacer	Nominal	Leve Moderada severa	5-7 ptos 3-5 ptos <3 ptos	Historia clínica
Cultivos: (Hemocultivo, urocultivo y cultivo de LCR)	Exámenes de laboratorio para observar y verificar el crecimiento de bacterias	Cualitativa	Cultivos en sangre, orina y líquido cefalorraquídeo	Nominal	Gérmenes Gram(+) Gérmenes Gram (-)	Stafilococcus, Streptococcus E coli Klebsiella y otros	Historia clínica
Profilaxis Antibiótica a las gestantes	Uso de tratamiento u acción para prevenir enfermedad en el huésped sensible	Cualitativa	Uso de tratamiento antibiótico	Nominal	Penicilina	Sí No	Historia clínica
Reactantes de fase aguda	Pueden encontrarse elevados en presencia de infecciones bacterianas	Cualitativa	Exámenes auxiliares realizados en sangre	Nominal	Hemograma Proteína c reactiva	positivo negativo	Historia clínica

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1 Tipo y diseño

Es un estudio de tipo observacional, analítico, retrospectivo, transversal.

Diseño no experimental

3.2 Diseño muestral

Se realizó el estudio con la población muestral, todos los neonatos hospitalizados con diagnóstico de sepsis neonatal temprana en el departamento de neonatología del Hospital Luis Nicasio Sáenz en el periodo julio 2016 a diciembre 2016 y que cumplieron los criterios de selección.

Criterios de inclusión

- Ser neonato con diagnóstico de sepsis neonatal temprana.
- Neonatos nacidos de madres con factores obstétricos

Criterios de exclusión:

- Neonato con diagnóstico diferente a sepsis neonatal temprana
- Neonatos con historias clínicas incompletas.
- Neonatos sin factores obstétricos

3.3 Procedimientos de recolección de datos

Instrumentos

El instrumento son las fichas de recolección de datos evaluando las variables con la búsqueda de historias clínicas de la población en estudio, diseñada para el presente trabajo de investigación. Se obtuvo autorización previa de la oficina de capacitación y docencia del hospital Luis Nicasio Sáenz.

Técnicas y procedimientos de recolección de datos

Se realizó el trabajo de campo, ejecutándose de la siguiente manera:

- Identificando a los neonatos hospitalizados en el servicio de neonatología que cumplan los criterios de inclusión.
- Revisando las historias clínicas.
- Llenando de la ficha de recolección de datos.

3.4 Procesamiento y análisis de los datos

Para el análisis de datos del estudio se utilizó el programa SPSS 22, la prueba estadística Chi cuadrado de Pearson para las variables cualitativas y para contrastar la hipótesis de la investigación planteada.

3.5 Aspectos éticos

El trabajo de investigación es observacional, analítico, retrospectivo, se siguió las pautas y los lineamientos éticos, también se obtuvo autorización del comité de ética y de la oficina de capacitación y docencia del hospital Luis Nicasio Sáenz.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

Tabla 1. Distribución de la población de estudio según sexo

Hospital Nacional Luis Nicasio Sáenz 2016

Sexo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Masculino	55	53,4%	53,4
Femenino	48	46,6%	100,0
Total	103	100,0%	

El 53,4% (55/103) de los neonatos son de sexo masculino.

Tabla 2. Distribución de la población de estudio según edad gestacional

Hospital Nacional Luis Nicasio Sáenz 2016

Edad gestacional	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Pretérmino	19	18,4%	18,4
A término	73	70,9%	89,3
Postérmino	11	10,7%	100,0
Total	103	100,0%	

El 70,9% (73/103) de los neonatos son a término

**Tabla 3. Distribución de la población de estudio según apgar al nacimiento
Hospital Nacional Luis Nicasio Sáenz 2016**

Apgar	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
< a 3 a los 5 minutos	10	9,7%	9,7
> a 3 a los 5 minutos	93	90,3%	100,0
Total	103	100,0%	

El 90,3% (93 / 103) de los neonatos tiene apgar adecuado mayor a 3 a los 5 minutos

**Tabla 4. Distribución de la población de estudio según tipo de parto
Hospital Nacional Luis Nicasio Sáenz 2016**

Tipo de parto	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Vaginal	33	32,0%	32,0
Cesárea	70	68,0%	100,0
Total	103	100,0%	

El 68,0% (70 / 103) terminó la gestación por parto cesárea

Tabla 5. Distribución de la población de estudio según peso para la edad gestacional Hospital Nacional Luis Nicasio Sáenz 2016

Peso para la edad gestacional	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
PEG	21	20,4%	20,4
AEG	73	70,9%	91,3
GEG	9	8,7%	100,0
Total	103	100,0%	

El 70,9% (73 / 103) de los neonatos tiene peso adecuado para la edad gestacional durante el nacimiento

Tabla 6. Distribución de la población de estudio según el resultado de hemograma completo Hospital Nacional Luis Nicasio Sáenz 2016

Resultado de hemograma	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Hemograma (+)	44	42,7%	42,7
Hemograma (-)	59	57,3%	100,0
Total	103	100,0%	

El 57,3% (59 / 103) de los neonatos tiene hemograma negativo

Tabla 7. Distribución de la población de estudio según resultados de proteína C reactiva Hospital Nacional Luis Nicasio Sáenz 2016

Proteína C reactiva	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Positivo	52	50,5%	50,5
Negativo	51	49,5%	100,0
Total	103	100,0%	

El 50,5% (52 / 103) de los neonatos tiene proteína c reactiva positiva

Tabla 8. Distribución de la población de estudio según cultivos realizados, Hospital Nacional Luis Nicasio Sáenz 2016

Cultivos realizados	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Hemocultivo	47	45,6%	45,6
Urocultivo	15	14,6%	60,2
Cultivo de LCR	1	1,0%	61,2
Coprocultivo	3	2,9%	64,1
Ninguno	37	35,9%	100,0
Total	103	100,0%	

Al 45,6% (47 / 103) de los neonatos se les realizó hemocultivo; a 14,6% (15/103) urocultivo y a 35,9% de neonatos no se les realizó cultivos

Tabla 9. Distribución de la población de estudio según antibiótico recibidos antes y durante el parto, Hospital Nacional Luis Nicasio Sáenz 2016

Antibióticos recibidos antes y durante el parto	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
sí	47	45,6%	45,6
no	56	54,4%	100,0
Total	103	100,0%	

El 54,4% (56 / 103) de las gestantes, no utilizó antibióticos antes y durante el parto

Tabla 10. Distribución de la población de estudio según neonatos que hicieron sepsis neonatal temprana, Hospital Nacional Luis Nicasio Sáenz 2016

Sepsis neonatal temprana	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
sí	41	39,8%	39,8
no	62	60,2%	100,0
Total	103	100,0%	

Solo el 39,8% (41/ 103) de los neonatos desarrollaron sepsis neonatal temprana

Tabla 11. Distribución de la población de estudio según resultados de gérmenes más frecuentes aislados en los cultivos, Hospital Nacional Luis Nicasio Sáenz 2016

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
E. Coli	9	8,7%	8,7
Streptococcus del grupo B	3	2,9%	11,7
Listeria monocitogenes	2	1,9%	13,6
Stafilococcus aureus	4	3,9%	17,5
Stafilococcus epidermidis	7	6,8%	24,3
Klebsiella	7	6,8%	31,1
Enterococcus	3	2,9%	34,0
Otros	6	5,8%	39,8
Ninguno	62	60,2%	100,0
Total	103	100,0%	

El germen más frecuente aislado es E. coli en un 8,7% (9/41) y el 6,8% (7/41) fue stafilococcus epidermis y klebsiella. En 62 cultivos no se aislaron gérmenes

Tabla 12. Infección urinaria en gestante y sepsis neonatal temprana Hospital Nacional Luis Nicasio Sáenz 2016

		Sepsis neonatal temprana		Total
		Sí	No	
Infección urinaria en gestante	Sí	18	32	50
	No	23	30	53
Total		41	62	103

*p=0.58 (chi cuadrado de Pearson)

No existe asociación estadísticamente significativa entre infección urinaria de la gestante y sepsis neonatal temprana.

Tabla 13. Corioamnionítis en gestantes y sepsis neonatal temprana

Hospital Nacional Luis Nicasio Sáenz 2016

		Sepsis neonatal temprana		Total
		sí	no	
Corioamnionítis	sí	20	12	32
	no	21	50	71
Total		41	62	103

*p=0.002 (chi cuadrado de Pearson)

Existe asociación estadísticamente significativa entre corioamnionitis de la gestante y sepsis neonatal temprana.

Tabla 14. Ruptura prematura de membranas en gestante y sepsis neonatal temprana, Hospital Nacional Luis Nicasio Sáenz 2016

		Sepsis neonatal temprana		Total
		sí	no	
Ruptura prematura de membranas	sí	7	13	20
	no	34	49	83
Total		41	62	103

*p=0.412 (chi cuadrado de Pearson)

No existe asociación estadísticamente significativa entre ruptura prematura de membranas y sepsis neonatal temprana.

**Tabla 15. Fiebre durante el parto en gestante y sepsis neonatal temprana
Hospital Nacional Luis Nicasio Sáenz 2016**

		<u>Sepsis neonatal temprana</u>		Total
		sí	no	
Fiebre durante el parto	sí	24	21	45
	no	17	41	58
Total		41	62	103

*p=0.012 (chi cuadrado de Pearson)

Existe asociación estadísticamente significativa entre fiebre durante el parto y sepsis neonatal temprana.

CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN

La sepsis neonatal es una de las causas frecuente de morbilidad y mortalidad neonatal observando con mayor prevalencia en neonatos prematuros y aquellos asociados algún factor de riesgo materno.³ En este estudio se encontró que la sepsis neonatal sigue siendo causa de morbilidad en las salas de neonatología, el 39,8% (41/ 103) de los neonatos desarrollaron sepsis neonatal temprana, por lo que constituye actualmente un motivo de preocupación de salud pública por las complicaciones que se puedan presentar en el neonato

En un estudio publicado en el 2015, en el nuevo hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca,¹² se encontró que el 51,4% de la población estudiada son de sexo masculino, la edad gestacional promedio fue de 38.5 sem, y el peso promedio al nacimiento fue de 3,010g, estudio que coincide con la investigación, con una mayor población fue sexo masculino el 53,4% (55/103), la edad promedio neonatos a término y el peso adecuado para la edad gestacional fue de 70,9% (73 / 103).

En este mismo estudio,¹² las otras variables estudiadas como el germen más frecuente aislados en los cultivos son los bacilos gramnegativos y los factores asociados a sepsis neonatal encontrados son la edad materna adolescentes menor a 15 años de edad, fiebre en la gestante durante el parto y la ruptura prematura de membranas prolongadas mayor a 18 horas. Datos que difieren con el estudio de investigación por lo que en ruptura prematura de membranas no se encontró asociación estadísticamente significativa con sepsis neonatal temprana temprana. ($p=0.412$) y tampoco se estudió la edad de la gestante.

Es evidente que en las salas de intermedio y unidad de cuidados intensivos neonatales las infecciones neonatales siguen siendo una de las patologías más frecuentes, pese a tener mayor personal entrenado, equipamiento más avanzado en algunos hospitales de nuestro país, así tenemos un estudio realizado en el año 2016, en el hospital nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú,¹⁰ que el 4,1% de la población con sepsis neonatal confirmada se debe a gérmenes staphylococcus coagulasa negativo y aureus, ambos microorganismos resistentes a oxacilina, estudio que coincide con la investigación que un 6,8% (7/41) de los cultivos se aisló staphylococcus epidermidis, esto se debe a que nuestro personal necesita incentivar más el lavado de manos, el buen uso de mandilones, guantes y mascarillas para disminuir la incidencia de este germen y por ende sepsis neonatal.

En un estudio de caso y control realizado en el 2015,¹¹ muestra que los factores de riesgo materno como la infección urinaria, ruptura prolongada de membranas y fiebre intraparto, son factores que contribuyeron a la aparición de sepsis neonatal temprana, datos que difieren con el estudio debido a que la infección urinaria (*p=0.58) y la ruptura prematura de membranas (*p=0.412) no tienen asociación estadísticamente significativa con sepsis neonatal temprana. Lo que coincide con la investigación es la fiebre materna intraparto (p=0.012) que si existe asociación estadísticamente significativa con sepsis neonatal temprana.

Las infecciones maternas como la coriamnionitis es uno de los factores asociados a sepsis neonatal en la actualidad, debido a que se debe controlar a las gestantes en forma oportuna e iniciar tratamiento profiláctico de inmediato y así disminuir esta

morbilidad en neonatos. Un estudio de casos y controles realizado en el año año 2013,¹⁹ se determina que gestantes con controles prenatales escasos y corioamnionitis (47%) se incrementó el riesgo en los recién nacidos de padecer sepsis neonatal temprana; estudio que coincide con la investigación donde se encontró gestantes con corioamnionitis (*p=0.002), significa que hay asociación estadísticamente significativa entre este factor obstétrico y sepsis neonatal temprana en recién nacidos admintidos a las salas de neonatología.

En un estudio de cohorte realizado en el 2016,⁷ sobre asociación entre fiebre materna durante el parto y sepsis neonatal, se observó que las gestantes que presentan fiebre durante el parto mayor a 39^a se asoció a un riesgo elevado de sepsis neonatal, así también neonatos que nacen con apgar bajo menor a 7 a los 5 minutos (p <0,001), como resultados el incremento de los partos por cesárea, debido a que los partos vaginales se considera un indicador de morbimortalidad grave en el neonato. Datos que coinciden con el estudio encontrando que si existe asociación estadísticamente significativo entre fiebre durante el parto (p=0.012) y sepsis neonatal temprana, datos que también coincide con otros estudios realizados en el año 2015,¹¹ por lo que se puede mencionar que toda gestante con fiebre debe ser captado de inmediato y recibir cobertura antibiótica adecuada y oportuna; por ende disminuir esta morbilidad en recién nacidos y evitar complicaciones probables de esta patología y poder tener niños sanos. Las otras variables estudiadas como los partos por cesárea se ven en aumento debido a la alta incidencia de sepsis neonatal.⁷ En el hospital de policía se encontró que el 68,0% (70 / 103) recién nacidos fue parto por cesárea, con apgar > a 7 a los 5

minutos, por ende disminuye las complicaciones debidas a un parto vaginal ya que se considera como un indicador de morbimortalidad en el neonato.

En un estudio, ensayos aleatorios realizados en el año 2014,¹³ se usó antibiótico profiláctico en mujeres con ruptura prematura de membrana, por lo que concluye que no existe evidencia del beneficio de antibióticos de rutina en estas gestantes con ruptura prematura de membranas sin infección confirmada, y debido al potencial de resistencia de los microorganismos. En el estudio de investigación el 54,4% (56 / 103) de las gestantes, no utilizó antibióticos antes y durante el parto. Existe otros estudios realizado en el 2013,²⁰ que las gestantes colonizadas con estreptococcus del grupo B, y que recibieron tratamiento antibiótico endovenoso con ampicilina y penicilinas redujo el riesgo de aparición de sepsis de inicio temprano en comparación a las gestantes que fueron alérgicos a penicilina o que no recibieron de forma oportuna el tratamiento.

Para el diagnóstico de sepsis neonatal se realizan exámenes de laboratorio como hemograma, proteína c reactiva, y cultivo de los diferentes fluidos, encontrando en el estudio de investigación, que controles de hemograma en el 57,3% (59 / 103) son negativos y proteína c reactiva el 50.5% (52 / 103) son positivos considerando por lo tanto que la proteína c reactiva es más específico en infecciones neonatales. Los cultivos respectivos se aislaron diferentes agentes patógenos, con mayor frecuencia bacilos gramnegativos como Escherichia coli en 8,7% (9 / 41) y cocos grampositivos (stafilococcus epidermidis y klebsiella) en 6,8% (7/41), datos que coinciden con un estudio tipo cohorte realizado en el año 2016, ⁸ donde los exámenes de proteína c reactiva, hemograma fue positivos y en los cultivos de

neonatos con clínica de sepsis y factor de riesgo obstétrico, aíslan gérmenes con mayor frecuencia *Streptococcus* del grupo B (80%), *Escherichia coli* (8,8%), enterococos (6.4%) y otros microorganismos (4.8%),

CONCLUSIONES

1. Los factores obstétricos estadísticamente significativos asociados a sepsis neonatal temprana son corioamnionítis ($p=0.002$) y fiebre materna durante el parto. ($p=0.012$) en el Hospital Luis Nicasio Sáenz
2. No existe asociación estadísticamente significativa con sepsis neonatal temprana las infecciones urinarias en gestantes ($p=0.58$) y ruptura prematura de membrana. ($p=0.412$) en el Hospital Luis Nicasio Sáenz
3. El germen aislado con mayor frecuencia son los bacilos gram negativos escherichia coli, klebsiella y seguidos de los gram positivos stafilococcus epidermidis

RECOMENDACIONES

- Hacer conocimiento sobre los resultados obtenidos en esta investigación al servicio de neonatología del hospital Luis Nicasio Sáenz, con la finalidad de mejorar la calidad de atención en nuestros recién nacidos y así disminuir las tasas de infecciones neonatales.
- Se recomienda el buen llenado de datos en las historias clínicas, pues se encontró en muchas de ellas datos incompletos o historias clínicas extraviadas para así mejorar y tener un registro de información de calidad.
- Que este trabajo sirva de base para la realización de otros trabajos de investigación de tipo prospectivos y longitudinales en los servicios de neonatología que cuenten con mayor número de población neonatal, debido a que esta patología es frecuente y una de las causas importantes de muerte neonatal.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Ministerio de Salud–Perú , Dirección general de epidemiología 2012
2. Yancey M, Duff P, Kubilis P, Clark P, Horn B. Risk factors neonatal sepsis. *Obstet Gynecol.* 2010; 87:188-194.
3. Puopolo K. Epidemiology of neonatal early-onset sepsis. *Neoreviews* 2008; 9 (12).
4. Schrag S, Hadler J, Arnold K, Martell-Cleary P, Reingold A, Schuchat A, *et al.* Risk factors for invasive, early-onset. *Escherichia coli* infections in the era of widespread intrapartum antibiotic use. *Pediatrics* 2006; 118 (2): 570-6.
5. Ganatra H, Stoll B, Zaidi A. International perspective on early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 2010; 37 (2): 501.
6. Puri K, Taft D, Ambalavanan N, Schibler K, Morrow A, Kallapur S, *et al.* Association of Chorioamnionitis with Aberrant Neonatal Gut Colonization and Adverse Clinical Outcomes. *PLoS One.* 2016 Sep 22;11(9)
7. Dior U, Kogan L, Eventov-Friedman S, Gil M, Bahar R, Ergaz Z, *et al.* Very High Intrapartum Fever in Term Pregnancies and Adverse Obstetric and Neonatal Outcomes *Neonatology.* 2016; 109(1):62-8.
8. Bernhard R, Renoldner B, Hofer N. Comparison Between Pathogen Associated Laboratory and Clinical Parameters in Early-Onset Sepsis of the Newborn *Open Microbiol J.* 2016; 10: 133–139.
9. Miyazaki K, Furuhashi M, Ishikawa K, Tamakoshi K, Hayashi K, Kai A, *et al.* Impact of chorioamnionitis on short- and long-term outcomes in very low birth weight preterm infants: the Neonatal Research Network Japan. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29(2):331-7.

10. Alvarado G, Alcalá M, Abarca A, Bao-Castro V. Características microbiológicas y terapéuticas de la sepsis neonatal confirmada en un hospital de Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2016; 33(1):74-82.
11. Destaalem G, Haftu B, Kahsu G. Risk Factors for Neonatal Sepsis in Public Hospitals of Mekelle City, North Ethiopia, 2015: Unmatched Case Control Study. *PLoS One*. 2016 May 10;11(5)
12. Perez R, Lona J, Quiles M, Verdugo M, Ascencio E. Sepsis neonatal temprana, incidencia y factores de riesgo asociados en un hospital público del occidente de México. *Rev Chilena Infectol* 2015; 32 (4): 387-392
13. Dior U, Kogan L, Eventov-Friedman S, Gil M, Bahar R, Ergaz Z, *et al.* Very High Intrapartum Fever in Term Pregnancies and Adverse Obstetric and Neonatal Outcomes *Neonatology*. 2016;109(1):62-8
14. Delgado M, Muñoz A, Orejuela L, Sierra C. Mortalidad neonatal factores de riesgo estudio caso-control 13 ene 2014 Vol. 34 no. 4, 2003 / *Colombia Médica*.
15. Chapman E, Reveiz L, Illanes E, Bonfill Cosp. Antibiotic regimens for management of intra-amniotic infection *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Dec 19;(12)
16. Siritwachirachai T, Sangkomkhamhang U, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Antibiotics for meconium-stained amniotic fluid in labour for preventing maternal and neonatal infections *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Nov 6;(11).
17. Tajik P, Vander Ham D, Zafarmand M, Hof M, Morris J, Franssen M, *et al.* Using vaginal GBS colonisation in women with preterm premature rupture of membranes to guide the decision for immediate delivery: a secondary analysis of the PPROMEXIL trials. *BJOG* 2014; 121:1263–1273

18. Mansor M, .Nazedah A, Noorizan A, Hanis H, Yaser M, *et al.* Empirical use of antibiotic therapy in the prevention of early onset sepsis in neonates: a pilot study Malaysia (RAGS/2013/UITM/SKK02/3)
19. Romero S, Ortega M, Galván R. Riesgo de sepsis neonatal temprana en recién nacidos de madre con corioamnionitis. Estudio de casos y controles, artículo original 2013 volumen 27, numero 4pp 217-221
20. Schrag S, Verani J, Intrapartum antibiotic prophylaxis for the prevention of perinatal group B streptococcal disease: experience in the United States and implications for a potential group B streptococcal vaccine. 2013 Aug 28;31
21. Edwards M, Baker C. Sepsis in the Newborn. In: Krugmans Infectious Diseases of Children, 11th ed, Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (Eds), Mosby, Philadelphia 2004. p.545.
22. Raju T, Higgins R, Stark A, Leveno K. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. Pediatrics 2006; 118:1207.
23. American Academy of Pediatrics. Group B streptococcal infections. In: Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th ed, Kimberlin DW (Ed), American Academy of Pediatrics, 2015. p.745.
24. Phares C, Lynfield R, Farley M. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. JAMA 2008; 299:2056.
25. Stoll B, Hansen N, Sánchez P. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. Pediatrics 2011; 127:817.
26. Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin D. Early and late onset sepsis in late preterm infants. Pediatr Infect Dis J 2009; 28:1052.

27. Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, Group B Streptococcus 2000. [http://www.cdc.gov/abcs/reports-](http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/gbs00.pdf)
28. [findings/survreports/gbs00.pdf](http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/gbs00.pdf) (Accessed on March 29, 2013).
29. Okike I, Lamont R, Heath P. Do We Really Need to Worry About Listeria in Newborn Infants? *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32:405.
30. Fortunov R, Hulten K, Hammerman W. Community-acquired staphylococcus aureus infections in term and near-term previously healthy neonates. *Pediatrics* 2006; 118:874.
31. Gordon A, Isaacs D. Late onset neonatal Gram-negative bacillary infection in Australia and New Zealand: 1992-2002. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:25.
32. Herbst A, Källén K. Time between membrane rupture and delivery and septicemia in term neonates. *Obstet Gynecol* 2007; 110:612.
33. Guías de práctica Clínica, GSC. Ministerio de Salud de Ecuador 2015
34. Polin R, Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2012; 129:1006.
35. Nizet V, Klein J. Bacterial sepsis and meningitis. In: *Infectious diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 7th ed, Remington JS, Elsevier Saunders, Philadelphia 2010. p.222
36. Anand V, Nair P. Neonatal seizures: Predictors of adverse outcome. *Pediatr Neurosci* 2014; 9:97
37. Pong A, Bradley J. Bacterial meningitis and the newborn infant. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13:711.
38. Schelonka R, Chai M, Yoder B. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J Pediatr* 1996; 129:275.

39. Garcia-Prats J, Cooper T, Schneider V. Rapid detection of microorganisms in blood cultures of newborn infants utilizing an automated blood culture system. *Pediatrics* 2000; 105:523.
40. Visser V, Hall R. Urine culture in the evaluation of suspected neonatal sepsis. *J Pediatr* 1979; 94:635
41. Hornik C, Benjamin D, Becker K. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31:799.
42. Rozycki H, Stahl G, Baumgart S. Impaired sensitivity of a single early leukocyte count in screening for neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6:440.
43. Murphy K, Weiner J. Use of leukocyte counts in evaluation of early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31:16.
44. Becker K, Hornik C. Use of the complete blood cell count in late-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31:803.
45. Benitz W, Wynn J, Polin R. Reappraisal of guidelines for management of neonates with suspected early-onset sepsis. *J Pediatr* 2015; 166:1070.
46. Vouloumanou E, Plessa E, Karageorgopoulos D. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2011; 37:747
47. American Academy of Pediatrics. *Escherichia coli* and other Gram-negative bacilli (septicemia and meningitis in neonates). In: *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 30th ed, Kimberlin DW (Ed), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2015. p.340.
48. Medications. In: *Guidelines for Acute Care of the Neonate*, 22nd ed, Adams JM, Fernandes CJ (Eds), Baylor College of Medicine, Houston, TX 2014. p.89

49. Gerdes J. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51:939
50. INIS Collaborative Group, Brocklehurst P, Farrell B. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2011; 365:1201.
51. Weisman L, Thackray H, Steinhorn R. A randomized study of a monoclonal antibody (pagibaximab) to prevent staphylococcal sepsis. *Pediatrics* 2011; 128:271.
52. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; :CD005496
53. Fahey Jo. Clinical Management of Intra-Amniotic Infection and Chorioamnionitis: A Review of the Literature. *J Midwifery Womens Health* 2008; 53: 227-235

ANEXO

Anexo 01 Ficha de recolección de datos

- **Ficha N° :**

1. Datos generales

- Edad gestacional: a. Prétermino () b. Término () c. Postérmino ()
- Sexo: a. Masculino () b. Femenino ()
- Peso al nacer del Niño: 1.PEG () 2. AEG () 3. GEG ()
- Diagnóstico:

2. Antecedentes perinatales

- Tipo de parto: 1. Vaginal () 2. Cesàrea ()
- Apgar: 1'.... 5'.....

3. Exámenes auxiliares.

- Hemograma: 1.Positivo () 2. Negativo ()
- Proteina C Reactiva 1.positivo () 2. Negativo ()
- Cultivos: Hemocultivo () Urocultivo ()
Cultivo de LCR () Otros cultivos ()

4. Factores obstétricos

- Infección Urinaria: 1. sí () 2. no ()
- Corioamnionitis: 1. sí () 2. no ()
- Ruptura prematura de membranas 1. sí () 2. no ()
- Fiebre durante el parto: 1. sí () 2. no ()

5. Uso de Antibióticos antes del parto 1. sí () 2. no ()