

Sepsis Neonatal: una revisión actualizada de la literatura

Neonatal sepsis: an updated review of the literature

Jessica Sarahi Ortiz Jara ¹, María Fernanda Acosta Guzmán ¹, Iraida Guadalupe Pérez Morales ¹,
 Jesús Guillermo Menchaca Avalos ¹, Jesús Alejandro Indalecio Galán ¹,
 Juan Carlos Núñez Enríquez ² *

RESUMEN

Introducción: La sepsis neonatal es actualmente una de las principales causas de muerte intrahospitalaria en el recién nacido. Es indispensable que los médicos cuenten con información actualizada sobre el tema ya que hasta el momento no se cuenta con un consenso establecido para la sepsis neonatal.

Objetivo: Identificar la información más actualizada sobre sepsis neonatal y brindar la información necesaria para su prevención, diagnóstico y manejo apropiado.

Métodos: Durante el periodo enero - julio 2021 se consultó en libros y bases de datos como PubMed, Medigraphic, Elsevier ClinicalKey, Scielo información con contexto nacional e internacional publicados dentro del periodo de 2016-2021; las palabras clave utilizadas fueron "sepsis", "sepsis neonatal", "neonatos", "prematuros", "infección".

Resultados: Se obtuvieron como resultado 51 fuentes de consulta, de las cuales veinticinco fueron seleccionadas como referencias bibliográficas tomando en cuenta la información. Se incluyeron artículos de revisión, artículos originales, capítulos de libros, metaanálisis y revisiones sistemáticas.

Conclusión: La información reportada en el presente trabajo es actualizada sobre el tema "sepsis neonatal" y puede servir como fuente de información válida para médicos generales y especialistas en pediatría y neonatología.

Palabras Clave: Sepsis neonatal; diagnóstico; tratamiento; pronóstico; recién nacidos.

ABSTRACT

Introduction: Neonatal sepsis is currently one of the leading causes of in-hospital death in the newborn. It is essential that physicians have up-to-date information on the subject since, to date, there is no established consensus for neonatal sepsis.

Objective: Identify the most up-to-date information on neonatal sepsis and provide the necessary information for its prevention, diagnosis, and appropriate management.

Methods: During the period January - July 2021, books and databases such as PubMed, Medigraphic, Elsevier ClinicalKey, Scielo were consulted, information with national and international context published within the period 2016-2021; the keywords used were "sepsis", "neonatal sepsis", "neonates", "premature", "infection".

Results: As a result, 51 consultation sources were obtained, of which twenty-five were selected as bibliographic references taking the information into account. Review articles, original articles, book chapters, meta-analyses, and systematic reviews were included.

Conclusion: The information reported in this work is updated on the topic "neonatal sepsis" and can serve as a valid source of information for general practitioners and specialists in pediatrics and neonatology.

Keywords: Neonatal sepsis; diagnosis; treatment; prognosis; newborns.

1. Escuela de Medicina, Instituto de Estudios Superiores de Tamaulipas. Tamaulipas, México.
2. División de Investigación en Salud, UMAE Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund", Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México.

* Autor de Correspondencia: juan.nuneze@imss.gob.mx; jcarlos_nu@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La sepsis neonatal es un síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas de infección sistémica; generalmente se acompaña de bacteriemia en el primer mes de vida. Sin embargo, es una condición de origen bacteriano, viral o fúngico asociado a cambios hemodinámicos y otras manifestaciones clínicas resultando ser uno de los causantes de morbilidad y mortalidad infantil¹⁻³.

Actualmente es considerada una de las principales causas de muerte intrahospitalaria en el recién nacido (RN), por lo cual se ha vuelto indispensable para el médico, particularmente pediatras y neonatólogos, conocer lo más actualizado respecto a esta patología. A pesar de conocer a la perfección la presentación de la enfermedad no se ha llegado a un consenso sobre los criterios diagnósticos, debido a el desacuerdo sobre cuáles deben ser, además existen diferentes criterios no unificados por lo cual dificulta el trabajo del médico. Además, como lo menciona Li Liu y colaboradores acerca que en 2010 murieron 7,6 millones de niños menores de cinco años, principalmente debido a causas infecciosas, incluida la sepsis; las muertes neonatales (en los primeros veintiocho días de vida), representaron el 40% del total de vidas perdidas. En 2013, el 44% de las muertes de niños menores de cinco años ocurrieron durante el período neonatal, frente al 37% en 1990^{4,5}.

La importancia de definir sepsis neonatal radica en detectar con precisión para el manejo clínico, el diseño de servicios de salud y la investigación futura⁶. Como antecedentes en 1990, la Organización de Naciones Unidas (ONU) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), priorizaron una reducción de la tasa de mortalidad infantil para 2015. En 1991, después del esfuerzo de distintas sociedades científicas y como resultado de más de una década para la unificación de criterios, se logró una definición de consenso para el término "sepsis". En 2001 con aportaciones de distintas sociedades europeas fueron actualizados los conceptos incorporándose el término "Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica" (SRIS) y se definieron los términos "sepsis", "sepsis grave" y "choque séptico". Para el año 2005 fueron establecidas en la Conferencia Internacional de Consenso en Sepsis pediátrica^{5,7}.

En el año 2005, la OMS señaló que alrededor de 73% de la mortalidad en menores de cinco años a nivel mundial era causada por seis enfermedades; cuatro se relacionaban directamente con infecciones. Cinco años después, el 68% de las muertes en los niños menores de cinco años eran causadas por infecciones, siendo la neumonía la primera causa. A pesar de haber definido los términos Arriagada y colaboradores mencionan que el 23% de los ingresos a la unidad de cuidados intensivos presentaban sepsis, 4% sepsis grave y 2% choque séptico⁷. Debido a que la sepsis neonatal es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en RN a término y pretérmino, a pesar de los esfuerzos y las mejoras en la UCIN. Es importante conocer los aspectos epidemiológicos y etiológicos para un manejo adecuado⁸. La incidencia de sepsis neonatal de inicio temprano es de 0.77-1 /1.000 nacidos vivos⁹; mientras que su incidencia confirmada por cultivo es relativamente baja: alrededor de 0.4-0.8 de 1000 RN a término en países de altos recursos¹⁰. No obstante, las tasas en la sepsis neonatal de inicio tardío varían en rangos de 5.9-30.4 de 100

pacientes egresados¹¹. Mundialmente la sepsis neonatal se desarrolla en 1-50 de 1000 nacidos vivos y representa alrededor del 3-30% de las muertes en lactantes e infantes anualmente. Las tasas de supervivencia en pacientes con cultivos positivos son más altas que las de los pacientes con sepsis diagnosticada mediante análisis clínico¹².

Los patógenos más asociados al desarrollo de sepsis en neonatos varían según la ubicación geográfica, siendo las bacterias los microorganismos (MO) aislados con mayor frecuencia; sin embargo, también en la etiología se encuentran virus y hongos¹². Se ha demostrado que *Staphylococcus epidermidis* es el patógeno más común de la sepsis neonatal, el cual está implicado en la inflamación neonatal inducida por sepsis, así mismo confiere un mayor riesgo de resultados neonatales adversos a corto y largo plazo, especialmente en recién nacidos prematuros muy inmaduros⁴. Otras de las bacterias comúnmente implicadas se encuentran *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa negativos (CONS), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi* y estreptococos del grupo B (EGB). Los patógenos virales incluyen al echovirus, enterovirus, parechovirus, virus coxsackie, adenovirus, parainfluenza virus, rinovirus, virus del herpes simple, virus sincitial respiratorio y coronavirus. *Candida albicans* y otras especies corresponden a los patógenos fúngicos¹².

En esta revisión bibliográfica se presenta la información más actualizada encontrada en la literatura científica acerca de la sepsis neonatal, incluyendo criterios y pruebas de diagnóstico, presentación clínica y fisiopatología además del tratamiento.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica en un periodo de tiempo que comprende de enero a julio del 2021. Para la obtención de la información se usaron libros y bases de datos como PubMed, Medigraphic, Scielo, y Elsevier ClinicalKey de donde se obtuvieron un total de 51 artículos. Se consideraron los siguientes criterios de inclusión: artículos con estado del arte no mayor a cinco años, publicados entre 2016 y 2021, con información de contexto nacional e internacional, en idiomas inglés y español. Se hizo uso de no más de dos referencias históricas y operadores booleanos: ("neonatal sepsis"[MeSH Terms] OR ("neonatal"[All Fields] AND "sepsis"[All Fields]) OR "neonatal sepsis"[All Fields]) AND ((y_10[Filter]) AND (meta-analysis[Filter] OR randomized-controlledtrial[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (fft[Filter])). Los criterios de exclusión es toda la información que no cumpla con los criterios de inclusión. Las palabras clave utilizadas fueron "sepsis", "sepsis neonatal", "neonatos", "prematuros", "infección".

RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 51 fuentes de consulta, de las cuales veinticinco fueron seleccionadas como referencias bibliográficas para la realización de esta revisión. Se incluyeron artículos de revisión, artículos originales, capítulos de libros, metaanálisis y revisiones sistemáticas (Figura 1 y Tabla 1).

Tabla 1. Características de los estudios incluidos.

Cita	Autor/es	Nombre del artículo	Año de publicación	Bases de datos consultadas	Idioma
(1)	Andi L Shane, Pablo J Sánchez, Barbara J Stoll.	Neonatal sepsis	2017	PubMed	Inglés
(2)	Chand Wattal, Neelam Kler, J. K. Oberoi, Anurag Fursule, Anup Kumar, Anup Thakur.	Neonatal Sepsis: Mortality and Morbidity in Neonatal Sepsis due to Multidrug-Resistant (MDR) Organisms: Part 1.	2019	PubMed	Inglés
(3)	Karen Edmond, Anita Zaidi.	New approaches to preventing, diagnosing, and treating neonatal sepsis	2010	PubMed	Inglés
(4)	Ying Dong, Christian P. Speer & Kirsten Glaser	Beyond sepsis: Staphylococcus epidermidis is an underestimated but significant contributor to neonatal morbidity.	2018	PubMed	Inglés
(5)	Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al.	Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000	2012	PubMed	Inglés
(6)	Matthew McGovern, Eric Giannoni, Helmut Kueste, Mark A. Turner, Agnes van den Hoogen, Joseph M. Bliss, et al.	Challenges in developing a consensus definition of neonatal sepsis	2020	PubMed	Inglés
(7)	Arriagada S, Daniela, Díaz R, Franco, Donoso F, Alejandro, Cruces R, Pablo.	Clasificación PIRO en sepsis grave y shock séptico pediátrico: Nuevo modelo de estratificación y su utilidad en pronóstico.	2010	Medigraphic	Español
(8)	Alfredo Ulloa-Ricárdez, Berenice Salazar Espino.	Epidemiología de infección neonatal temprana y tardía en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.	2019	Medigraphic	Español
(9)	Susan Givens.	Procalcitonin and Neonatal Sepsis: Is This the Biomarker We Are Looking For?.	2017	PubMed	Inglés
(10)	Klingenberg C, Kornelisse R, Buonocore G, Maier R, Stocker M.	Culture-negative early-onset neonatal sepsis: at the crossroad between efficient sepsis care and antimicrobial stewardship	2018	PubMed	Inglés
(11)	Irka Ballesté López, Rosa María Alonso Uría, Mayara González Ballesté, Ana Campo González, Rafael Amador Morán.	Repercusión de la sepsis neonatal tardía en la morbilidad y mortalidad	2018	Medigraphic	Español
(12)	Muhammed Ershad, Ahmed Mostafa, Maricel Dela Cruz, David Vearrier.	Neonatal Sepsis	2019	PubMed	Inglés
(13)	Abdur Rafi, Morsed Zaman Miah, Abdul Wadood, Golam Hossain.	Risk factors and etiology of neonatal sepsis after hospital delivery: A case-control study in a tertiary care hospital of Rajshahi, Bangladesh	2020	PubMed	Inglés
(14)	Alicia Verdecia Charadán, Janet Colás Alonso, Nadya Antuch Medina, Solveing Rousseaux Lamothe, Idania Reyes Matos.	Factores de riesgo asociados a sepsis precoz en neonatos	2017	Medigraphic	Español
(15)	Renato Soibelman, Rita C. Silveira.	The challenges of neonatal sepsis management	2019	PubMed	Inglés
(16)	Alicia Verdecia Charadán, Nadya Antuch Medina, Solveing Rousseaux Lamothe, Idania Reyes Matos.	Riesgos maternos asociados a sepsis neonatal precoz	2017	Medigraphic	Español
(17)	Ferrieri P, Wallen LD.	Sepsis y meningitis en el recién nacido	2019	Elsevier Clinical Key.	Español
(18)	Pui-Ying Iroh Tam, Catherine M Bendel.	Diagnostics for neonatal sepsis: current approaches and future directions. Pediatric	2017	PubMed	Inglés
(19)	Mohammad Yousef Memar, Naser Alizadeh, Mojtaba Varshochi, Hossein Samadi Kafil.	Immunologic biomarkers for diagnostic of early-onset neonatal sepsis.	2017	PubMed	Inglés
(20)	Eschborn S, Weitkamp JH.	Procalcitonin versus C-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis	2019	PubMed	Inglés
(21)	Deepak Sharma, Nazanin Farahbakhsh, Sweta Shastri, Pradeep Sharma.	Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review	2017	PubMed	Inglés
(22)	Ioannis Bellos, Georgia Fitrou, Vasilios Pergialiotis, Nikolaos Thomakos, Despina N. Perrea, Georgios Daskalakis.	The diagnostic accuracy of presepsin in neonatal sepsis: a meta-analysis.	2018	PubMed	Inglés
(23)	Ruan L, Chen GY, Liu Z, Zhao Y, Xu GY, Li SF, et a.	The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis and systematic review.	2018	PubMed	Inglés
(24)	Ng S, Strunk T, Jiang P, Muk T, Sangild PT, Currie A.	Precision medicine for neonatal sepsis. Frontiers in Molecular Biosciences	2018	PubMed	Inglés
(25)	Augusto Sola, Ramón Mir, Lourdes Lemus, Diana Fariña, Javier Ortiz, Sergio Golombek,	Suspected Neonatal Sepsis: Tenth Clinical Consensus of the Ibero-American Society of Neonatology	2020	PubMed	Español

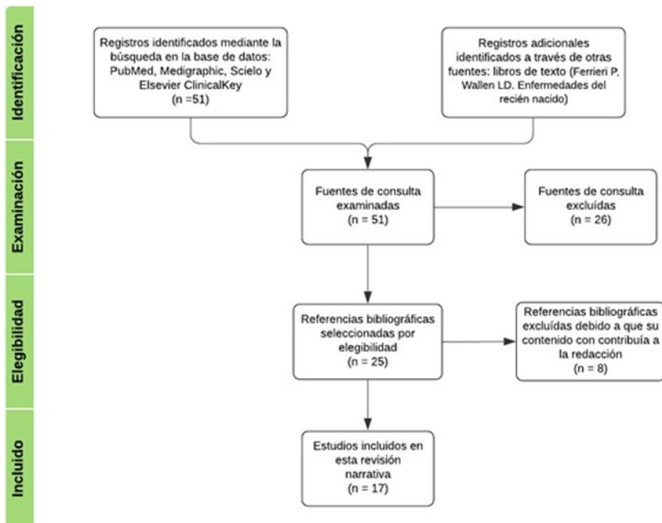


Figura 1. Flujograma PRISMA que muestra el proceso de selección para la revisión.

DISCUSIÓN

Clasificación de la sepsis neonatal

La sepsis neonatal se ha clasificado como de inicio temprano o tardío según la edad de inicio y el momento del episodio de sepsis^{1, 13}.

Las manifestaciones clínicas de las infecciones de inicio temprano suelen aparecer dentro de las primeras 72 horas de vida; algunos médicos definen las infecciones de inicio temprano, especialmente las debidas al estreptococo del grupo B (EGB), como infecciones que ocurren antes de los siete días de edad. Las infecciones de inicio temprano se adquieren antes o durante del parto (infección materno-fetal) y generalmente representan una transmisión vertical de madre a hijo^{1, 13}.

Las infecciones de inicio tardío se presentan después del parto, o después de los tres a siete días de edad, y se atribuyen a organismos adquiridos por interacción con el entorno hospitalario o la comunidad. En algunas situaciones, los microorganismos atribuidos a la sepsis de aparición tardía pueden adquirirse en el parto, pero con manifestación clínica de infección después de las 72 horas de vida. En los recién nacidos a término de muy baja edad gestacional y de alto riesgo, muchos de los cuales tienen estancias hospitalarias prolongadas, la designación de sepsis de aparición tardía puede aplicarse a cualquier episodio de sepsis desde el nacimiento hasta el alta hospitalaria, independientemente de la edad en el momento del episodio. Para las infecciones por EGB, la aparición tardía a menudo se refiere a la enfermedad que se presenta desde la semana hasta los tres meses de edad, y las infecciones que se desarrollan después de este periodo se denominan infección de aparición muy tardía¹.

Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal

El factor neonatal más importante que predispone a una infección que podría resultar en sepsis es la prematuridad o el bajo peso al nacer. Los bebés prematuros con bajo peso al nacer tienen una incidencia de infección de tres a diez veces mayor que los bebés nacidos a término con un peso normal al nacer. La disfunción inmunológica y la ausencia de anticuerpos IgG maternos adquiridos por

vía transplacentaria en los bebés prematuros podrían aumentar el riesgo de infección. Además, los bebés prematuros a menudo requieren acceso intravenoso prolongado, intubación endotraqueal u otros procedimientos invasivos (por ejemplo, intubación traqueal) que proporcionan una puerta de entrada o deterioran los mecanismos de barrera y eliminación, lo que los coloca en mayor riesgo de infecciones adquiridas en el hospital. Por otra parte, las concentraciones neonatales más bajas de 25-hidroxivitamina D se han asociado con sepsis de inicio temprano. También el uso de antibioticoterapia empírica para la sepsis neonatal temprana durante más de cinco días aumenta la incidencia de sepsis neonatal tardía, especialmente en unidades con escaso uso de leche materna y prescripción excesiva de cefalosporinas de tercera generación^{1, 14, 15}.

Otros factores de riesgo son la colonización por *Streptococcus agalactiae*, ruptura prematura de membranas y corioamnionitis. Una mujer embarazada colonizada con *S. agalactiae* que no se ha sometido a profilaxis intraparto tiene una probabilidad veinticinco veces mayor de tener un recién nacido con sepsis neonatal temprana. Los recién nacidos de madres con rotura de la membrana amniótica durante más de dieciocho horas tienen cuatro veces más probabilidades de tener una infección. Y la presencia de corioamnionitis aumenta la posibilidad de infección neonatal temprana¹⁵.

Factores maternos asociados a sepsis neonatal

La edad materna es factor primordial, siendo las edades inferiores a los veinte años y por encima de treinta y cinco años donde se presentan las mayores dificultades¹⁶. De igual forma la historia materna proporciona información importante sobre la exposición a enfermedades infecciosas, colonización bacteriana, inmunidad (natural y adquirida) y factores de riesgo obstétricos (prematuridad, rotura prolongada de membranas de dieciocho horas o más, corioamnionitis e infecciones del tracto urinario). Los factores de riesgo de sepsis neonatal aumentan sustancialmente en lactantes de bajo peso al nacer en presencia de corioamnionitis materna. La aspiración o ingestión de bacterias en el líquido amniótico puede provocar neumonía congénita o infección sistémica, con manifestaciones que se manifiestan con frecuencia antes del parto (sufrimiento fetal y taquicardia), en el momento del parto (apnea, dificultad respiratoria y shock) o después de un período latente de horas o uno o dos días (dificultad respiratoria, inestabilidad hemodinámica o shock). Además, bacteriuria materna por EGB, indicativa de una gran carga de colonización por EGB, representa un riesgo notable de adquirir una infección neonatal por EGB. La reanimación al nacer, incluida la intubación endotraqueal de emergencia o la inserción de un catéter vascular umbilical, se asocia con un mayor riesgo de infección bacteriana. Esta infección puede deberse a la exposición a organismos asociados con la colonización materna en el momento del nacimiento o la adquisición de patógenos reubicados durante los procedimientos asociados con la reanimación¹. Los factores de riesgo mejor descritos son: edad materna, tipo de parto (eutócico/distócico), si hay o no antecedentes de infección vaginal y corioamnionitis¹⁶.

Fisiopatología

Hay múltiples vías de entrada a través de las cuales las bacterias pueden infectar al RN. Una de las vías primarias parece ser la vía respiratoria, como ha sugerido la elevada frecuencia de dificultad respiratoria aguda y neumonía que aparecen en los RN con una enfermedad de inicio reciente. Sin embargo, algunos casos de bacteriemia de grado alto y sepsis grave manifestados desde el nacimiento en presen-

cia de membranas intactas en niños nacidos por cesárea sugieren la adquisición a través de la placenta. El acontecimiento materno primario en esta secuencia conlleva a la infección del feto y del RN, por lo tanto, la causa es la colonización del aparato genital materno por MO como el EGB¹⁷.

Las bacterias que residen en el cuello uterino, la vagina o el recto pueden ascender a la cavidad amniótica a través de membranas intactas o rotas y llevar a la corioamnionitis. Estas pueden al principio propagarse al espacio corioidecidual y en ocasiones atravesar membranas corioamnióticas intactas. Aunque los MO recuperados del saco amniótico en la madre suelen ser polimicrobianos y comprenden MO como el EGB, el enterococo del grupo D, bacterias aeróbicas gramnegativas y anaerobios, como especies de *Bacteroides*, la regla es que un solo MO cause la sepsis bacteriana en las sepsis nuevas del RN. A veces se aíslan micoplasmas genitales de mujeres, así como especies de *Chlamydia*, pero no está clara su posible implicación patógena. Pueden aislarse especies de *Ureaplasma* y *Chlamydia* de la vía respiratoria de los RN después del nacimiento; de igual forma *Mycoplasma hominis*, pero no se asocian a ningún síndrome septicémico. Muchos microorganismos recuperados de la cavidad amniótica inducen un parto prematuro espontáneo, y posiblemente la ruptura prematura de las membranas; sin embargo, los mecanismos exactos aún son discutidos. La corioamnionitis clínica o subclínica puede suscitar una intensa respuesta inflamatoria con la liberación de citocinas contribuyendo al comienzo del parto prematuro y a la ruptura prematura de las membranas. A pesar de las propiedades antibacterianas inherentes del líquido amniótico, pueden no ser suficientes para superar un gran inóculo bacteriano, debido a la rápida multiplicación de las bacterias durante un parto largo o la falta de anticuerpos maternos específicos frente a varios microorganismos patógenos¹⁷.

Cuando los RN muestran de inmediato signos de dificultad respiratoria después del parto han adquirido sin duda una infección antes o durante la dilatación y el parto. Con hipoxia y acidosis intrauterinas, el RN puede bloquear e inhalar líquido amniótico contaminado, lo que lleva a la neumonía, infección sanguínea, sepsis y un síndrome de respuesta sistémica grave. Los RN que muestran tales signos al nacer o poco después del nacimiento y además con muy bajo peso al nacer (MBPN) tienen la mayor mortalidad. Los RN con un período asintomático inicial después del nacimiento pueden mostrar síntomas de forma gradual a medida que los MO se multiplican en los pulmones y en la sangre. Otro lugar de entrada es la lesión en el cuero cabelludo creada por un dispositivo de monitorización, que se contamina en el marco de un líquido amniótico infectado por EGB. Un mecanismo importante de bacteriemia continuada es la falta de defensas locales y sistémicas suficientes en el huésped, como concentraciones adecuadas de complemento o una inmunidad específica de tipo frente al microorganismo invasor¹⁷.

La cascada inflamatoria empieza con la activación de los macrófagos por constituyentes de la pared bacteriana, toxinas o enzimas. Pueden liberarse varias citocinas proinflamatorias, como interleucina (IL) 6, IL-8 y factor de necrosis tumoral α (TNF- α). Estas citocinas pueden alterar la permeabilidad y el tono vascular, reducir la contractilidad miocárdica, aumentar la resistencia vascular pulmonar, activar los sistemas de coagulación y otras células fagocíticas como los polimorfonucleares (PMN). La existencia de un equilibrio entre las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias es lo ideal; sin embargo, no suele ser el caso, y las bacterias persisten con sus posteriores consecuencias. Es frecuente en los RN, y en particular en los niños prematuros, la diseminación de bacterias a otros órganos como las meninges, los riñones y el hueso¹⁷.

Diagnóstico

Los recién nacidos con sepsis bacteriana pueden mostrar signos y síntomas inespecíficos o signos focales de infección, que incluyen inestabilidad de temperatura, hipotensión, mala perfusión con palidez y piel moteada, acidosis metabólica, taquicardia o bradicardia, apnea, dificultad respiratoria, gruñidos, cianosis, irritabilidad, letargo, convulsiones, intolerancia alimentaria, distensión abdominal, ictericia, petequias, púrpura y sangrado. Las presentaciones no infecciosas de insuficiencia orgánica pueden imitar la presentación clínica de la sepsis neonatal. Además, las causas infecciosas y no infecciosas pueden coexistir en el mismo huésped¹.

Los métodos microbiológicos convencionales, continúan siendo pruebas las pruebas de diagnóstico principales, sin embargo, pueden llegar a ser inexactas. El hemocultivo es el estándar de oro para el diagnóstico, pero es insensible. Las decisiones de manejo de antimicrobianos y de hospitalización se ven afectadas por el tiempo de respuesta de 48 a 72 horas para los resultados del cultivo. El tratamiento antimicrobiano materno puede dar lugar a resultados de cultivo negativos falsos en los lactantes. Los volúmenes inadecuados de sangre proporcionados para cultivo disminuyen aún más el rendimiento y, en casos de sepsis pediátrica, pueden pasar por alto hasta el 75% de los casos entre aquellos que cumplen con las pautas de terminología de sepsis¹⁸.

Se han obtenido múltiples avances en los enfoques moleculares y el incremento de métodos no basados en cultivos¹⁸. Entre ellos los biomarcadores los cuales sirven como indicadores para el diagnóstico de la sepsis de inicio temprano, siendo la IL-6 el marcador más eficaz. Los indicadores adecuados en la detección y seguimiento con terapia antibiótica son la procalcitonina (PCT) y la proteína C reactiva (PCR)¹⁹. Sin embargo, a pesar de ser los biomarcadores de uso común, se encuentran en debate sus usos para el diagnóstico^{20,21}. Se observó que, la sensibilidad media de estas pruebas en la sepsis neonatal de inicio temprano y de inicio tardío, y de ambas clasificaciones en conjunto fue de 73,6%, 88,9% y 76,5% para PCT, en comparación con 65,6%, 77,4% y 66,4% para PCR, respectivamente²⁰ (Tabla 2).

Tabla 2. Sensibilidad media de PCT y PCR.

Sepsis neonatal de inicio temprano	Sepsis neonatal de inicio tardío	Sepsis neonatal de inicio temprano y tardío
PCT: 73,6%	PCT: 88,9%	PCT: 76,5%
PCR: 65,6%	PCR: 77,4%	PCR: 66,4%

Información basada en Eschborn S, et al. (2019)²⁰.

La especificidad media de PCT y PCR fue del 82,8% frente al 82,7% para sepsis neonatal de inicio temprano, el 75,6% en comparación con el 81,7% cuando es de inicio tardío y el 80,4% con el 91,3% para cuando se observa en conjunto ambas clasificaciones de sepsis²⁰ (Tabla 3).

La presepsina, también conocida como subtipo de CD14 soluble (sCD14-ST), se libera por desprendimiento de la superficie de las células inmunitarias después de la estimulación por patógenos^{22,23}. Esta se ha descrito como un nuevo marcador de diagnóstico y pronóstico prometedor para la sepsis neonatal, debido a su alta sensibilidad (0,91) y especificidad (0,91). Además, presenta mayor rendimiento diagnóstico en comparación con la PCR y PCT. Así mismo, sus valores séricos no están significativamente influenciados por diversas variables

Tabla 3. Especificidad media de PCT y PCR.

Sepsis neonatal de inicio temprano	Sepsis neonatal de inicio tardío	Sepsis neonatal de inicio temprano y tardío
PCT: 82,8% PCR: 82,7%	PCT: 75,6% PCR: 81,7%	PCT: 80,4% PCR: 91,3%

Información basada en Eschborn S, et al. (2019)²⁰.

perinatales relacionadas con enfermedades no infecciosas; por lo que, la presepsina sérica disminuye progresivamente en el curso del tratamiento con antibióticos²². Sus niveles aumentan significativamente en el tercer y sexto día después de la infección en los RN, si no responden al tratamiento aplicado. Una mayor concentración podrá predecir la mortalidad a los treinta días (sensibilidad del 92,9%, especificidad del 80,8%)²¹. Por otra parte, se ha demostrado que la combinación de PCT y PCR o presepsina mejora la precisión del diagnóstico de sepsis neonatal. Sin embargo, se ha reportado que se necesita de mayor evidencia para confirmar estos hallazgos²³.

El diagnóstico rápido y preciso mediante la evaluación clínica y los análisis de sangre en el laboratorio continúa siendo un desafío. Gracias a los avances tecnológicos se han incrementado las investigaciones en la utilidad de enfoques transcriptómica, proteómico y metabolómico como instrumento diagnóstico, sin embargo, se necesita más investigación para validar los hallazgos recientes de biología de sistemas con el fin de integrar datos multidimensionales (clínicos, de laboratorio y multiómicos)²⁴.

Tratamiento

Antibióticos de elección en sospecha de sepsis neonatal de inicio temprano

Los antibióticos más frecuentemente usados para el tratamiento empírico ante la sospecha de sepsis neonatal de inicio temprano son ampicilina y un aminoglucósido (gentamicina o amikacina). Los MO asociados a sepsis neonatal de inicio temprano en América Latina son principalmente las enterobacterias como *Escherichia Coli*, *Klebsiella* y otras; a veces Gram positivos como el *Streptococo* β -hemolítico del grupo B. La terapéutica inicial, si hubiera sepsis, produce sinergia contra MO como el estreptococo y *Listeria monocytogenes*²⁵.

La evidencia actual demuestra que no se debe iniciar con cefalosporinas de tercera generación en la sospecha de sepsis neonatal de inicio temprano porque la mayoría de las veces no se trata de sepsis realmente. En estos casos, las cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima) se asocian con un rápido desarrollo de resistencia y aumento del riesgo de candidiasis sistémica, así como complicaciones severas como enterocolitis necrosante y muerte antes del alta (OR 1.5 IC 95% 1.4-1.7) comparado con el uso de ampicilina/gentamicina²⁵.

A pesar de ello, están indicadas en casos de meningitis por gérmenes Gram negativos en RN con insuficiencia renal o en aquellos con antecedente de infección materna por gonococo. La ceftriaxona está contraindicada en RN debido a su alta unión a la albúmina sérica, la cual desplaza a la bilirrubina y aumenta el riesgo de kernicterus y por su toxicidad asociada al depósito de precipitados de calcio en

pulmón, riñón e hígado. El linezolid no se debe usar libremente en RN, y solamente considerarlo en los casos de bacteriemia persistente²⁵.

Antibióticos de elección en sospecha de sepsis neonatal de inicio tardío

El tratamiento empírico con diversos antibióticos posibles depende del MO que prevalezca en cada hospital y de la resistencia bacteriana al mismo. Si fueran estafilococo y Gram negativos, el tratamiento de primera línea es penicilina antiestafilocócica (oxacilina, por ejemplo) asociada a un aminoglucósido (gentamicina o amikacina) o bien aminoglucósido y vancomicina. Este último medicamento mencionado se debe emplear como terapia empírica inicial en sospecha de sepsis neonatal de inicio tardío limitándose a RN inestables y a la UCIN donde el *Staphylococcus aureus* o el estafilococo coagulasa negativa resistentes a metilicina presentan una mayor prevalencia. En estos casos es adecuado comenzar con vancomicina más un aminoglucósido (gentamicina o amikacina), para cubrir posibles gérmenes Gram negativos hasta la recepción de los cultivos. Pero, se debe suspender si el MO es metilicina-sensible, y usar nafcilina u oxacilina. Su continuidad terapéutica debe estar sujeta a cultivos positivos en las siguientes 48-72 horas. Pero, si son negativos, se indica la suspensión de los antibióticos. Para el manejo de sepsis neonatal tardía documentada, con hemocultivos positivos, los antibióticos se basan en la mejor sensibilidad de los gérmenes, y la duración depende del MO además del sitio de infección. La indicación de los antibióticos es siempre por vía endovenosa. En caso de neuroinfección (meningitis) y si el RN recibió cefalosporinas recientemente, se debe indicar una de tercera generación o carbapenem²⁵.

CONCLUSIÓN

La sepsis neonatal es un problema de Salud Pública mundial. Asimismo, la mortalidad por este síndrome sigue siendo muy elevada. A pesar de los esfuerzos realizados hasta el momento para identificar los casos de sepsis neonatal no se cuenta con un consenso sobre los criterios diagnósticos. No obstante, están emergiendo nuevos biomarcadores que pueden ayudar a identificar con una buena sensibilidad y especificidad aquellos pacientes con sepsis neonatal temprana y tardía. No obstante, están siendo validados en diferentes partes del mundo con la finalidad de predecir y reducir el riesgo de mortalidad. La información reportada en el presente trabajo es actualizada sobre el tema "sepsis neonatal" y puede servir como fuente de información válida para médicos generales y especialistas en pediatría y neonatología.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Dra. Patricia Blanco Padilla, por su apoyo en la elaboración de este trabajo y a nuestro asesor el Dr. Juan Carlos Núñez Enríquez, por su apoyo en enriquecer y colaborar en la realización de la presente revisión narrativa.

REFERENCIAS

- Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. Lancet. 2017; 390 (10104): 1770-80. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)31002-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31002-4)
- Wattal C, Kler N, Oberoi JK, Fursule A, Kumar A, Thakur A. Neonatal Sepsis: Mortality and Morbidity in Neonatal Sepsis due to Multidrug-Resistant (MDR) Organisms: Part 1. Indian J Pediatr. 2020; 87(2): 117-21. DOI: [10.1007/s12098-019-03106-z](https://doi.org/10.1007/s12098-019-03106-z)

3. Edmond K, Zaidi A. New approaches to preventing, diagnosing, and treating neonatal sepsis. *PLoS Med.* 2010; 7(3): e1000213. DOI: [10.1371/journal.pmed.1000213](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000213)
4. Dong Y, Speer C, Glaser K. Beyond sepsis: *Staphylococcus epidermidis* is an underestimated but significant contributor to neonatal morbidity. *Virulence.* 2018; 9(1): 621-33. DOI: [10.1080/21505594.2017.1419117](https://doi.org/10.1080/21505594.2017.1419117)
5. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet.* 2012; 379(9832): 2151-61. DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)60560-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60560-1)
6. McGovern M, Giannoni E, Kuester H, Turner MA, van den Hoogen A, Bliss JM, et al. Challenges in developing a consensus definition of neonatal sepsis. *Pediatr Res.* 2020; 88(1): 14-26. DOI: [10.1038/s41390-020-0785-x](https://doi.org/10.1038/s41390-020-0785-x)
7. Arriagada D, Díaz F, Donoso A, Cruces P. Clasificación PIRO en sepsis grave y shock séptico pediátrico: Nuevo modelo de estratificación y su utilidad en pronóstico. *Rev Chil Infect.* 2010; 27(1): 17-23. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rci/v27n1/art02.pdf>
8. Ulloa-Ricárdez A, Salazar-Espino B. Epidemiología de infección neonatal temprana y tardía en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. *Rev Hosp Jua Mex.* 2019; 86(3): 110-5. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=89504>
9. Bell SG. Procalcitonin and Neonatal Sepsis: Is This the Biomarker We Are Looking For?. *Neonatal Net.* 2017; 36(6): 380-4. DOI: [10.1891/0730-0832.36.6.380](https://doi.org/10.1891/0730-0832.36.6.380)
10. Klingenberg C, Kornelisse RF, Buonocore G, Maier RF, Stocker M. Culture-negative early-onset neonatal sepsis: at the crossroad between efficient sepsis care and antimicrobial stewardship. *Front Pediatr.* 2018; 6: 285. DOI: [10.3389/fped.2018.00285](https://doi.org/10.3389/fped.2018.00285)
11. Ballesté I, Alonso RM, González M, Campo A, Amador R. Repercusión de la sepsis neonatal tardía en la morbilidad y mortalidad. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 2018; 44(1): 1-9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2018000100009
12. Ershad M, Mostafa A, De la Cruz M, Vearrier D. Neonatal Sepsis. *Curr Emerg Hosp Med Rep.* 2019; 7(3): 83-90. DOI: [10.1007/s40138-019-00188-z](https://doi.org/10.1007/s40138-019-00188-z)
13. Rafi A, Miah MZ, Wadood A, Hossain G. Risk factors and etiology of neonatal sepsis after hospital delivery: A case-control study in a tertiary care hospital of Rajshahi, Bangladesh. *PLoS ONE.* 2020; 15(11): e0242275. DOI: [10.1371/journal.pone.0242275](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242275)
14. Verdecia CA, Colás AJ, Antuch MN, Rousseaux LS, Reyes MI. Factores de riesgo asociados a sepsis precoz en neonatos. *RIC.* 2017; 96(2): 195-204. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=73472>
15. Soibelman R, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management. *J Pediatr (Rio J).* 2020; 96(Suppl. 1): 80-6. DOI: [10.1016/j.jped.2019.10.004](https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.10.004)
16. Verdecia CA, Antuch MN, Rousseaux LS, Reyes MI. Riesgos maternos asociados a sepsis neonatal precoz. *RIC.* 2017; 96(1): 74-83. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=73516>
17. Lee AB, Harker-Murray P, Ferrieri P, Schleiss MR, Tolar J. Bacterial meningitis from *Rothia mucilaginosa* in patients with malignancy or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer.* 2008; 50(3): 673-6. DOI: [10.1002/pbc.21286](https://doi.org/10.1002/pbc.21286)
18. Iroh P-Y, Bendel CM. Diagnostics for neonatal sepsis: current approaches and future directions. *Pediatr Res.* 2017; 82(4): 574-83. DOI: [10.1038/pr.2017.134](https://doi.org/10.1038/pr.2017.134)
19. Memar MY, Alizadeh N, Varshochi M, Kafil HS. Immunologic biomarkers for diagnostic of early-onset neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019; 32(1): 143-53. DOI: [10.1080/14767058.2017.1366984](https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1366984)
20. Eschborn S, Weitkamp J-H. Procalcitonin versus C-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis. *J Perinatol.* 2019; 39(7): 893-903. DOI: [10.1038/s41372-019-0363-4](https://doi.org/10.1038/s41372-019-0363-4)
21. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. *J Matern Neonatal Med.* 2018; 31(12): 1646-59. DOI: [10.1080/14767058.2017.1322060](https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1322060)
22. Bellos I, Fitrou G, Pergialiotis V, Thomakos N, Perrea DN, Daskalakis G. The diagnostic accuracy of presepsin in neonatal sepsis: a meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2018; 177(5): 625-32. DOI: [10.1007/s00431-018-3114-1](https://doi.org/10.1007/s00431-018-3114-1)
23. Ruan L, Chen G-Y, Liu Z, Zhao Y, Xu G-Y, Li S-F, et al. The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis and systematic review. *Crit Care.* 2018; 22(1): 316. DOI: [10.1186/s13054-018-2236-1](https://doi.org/10.1186/s13054-018-2236-1)
24. Ng S, Strunk T, Jiang P, Muk T, Sangild PT, Currie A. Precision medicine for neonatal sepsis. *Front Mol Biosci.* 2018; 5: 70. DOI: [10.3389/fmolb.2018.00070](https://doi.org/10.3389/fmolb.2018.00070)
25. Sola A, Mir R, Lemus L, Fariña D, Ortiz J, Golombek S. Suspected Neonatal Sepsis: Tenth Clinical Consensus of the Ibero-American Society of Neonatology (SIBEN). *Neoreviews.* 2020; 21(8): e505-e534. DOI: [10.1542/neo.21-8-e505](https://doi.org/10.1542/neo.21-8-e505)

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran que no recibieron apoyo financiero de personas físicas o morales.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.