

Nuevas propuestas diagnósticas en sepsis neonatal. Revisión de tema.

New diagnostic proposals in neonatal sepsis. Review article.

Yulis-Fernanda Lobo-Salas^{1,a}, Lina-María Martínez-Sánchez^{2,a}

1. Estudiante de Medicina.
 2. Bacterióloga, Especialista en Hematología, Magister en Educación, Profesora de la Escuela de Ciencias de la Salud.
- a. Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Yulis Fernanda Lobo Salas
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-0500-9405>
Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).
E-mail: yulis.lobos@upb.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 26 de mayo de 2023.

ACEPTADO: 21 de junio de 2023.

RESUMEN

Antecedentes: El término sepsis neonatal se usa para definir cualquier infección sistémica asociada con cambios hemodinámicos y hallazgos clínicos, que causan morbilidad y mortalidad severas en los recién nacidos. **Objetivo:** Actualizar las nuevas propuestas de biomarcadores para el diagnóstico de la sepsis neonatal con el fin de aumentar la sensibilidad y especificidad de éste resaltando los pros y contras de cada uno al igual que revisar aspectos generales del tratamiento y los factores de riesgo de esta patología. **Materiales y métodos:** Se hizo revisión de literatura en la base de datos PubMed de artículos originales y de revisión publicados entre 2020 y 2021 en español e inglés cuyo tema principal fuera la sepsis neonatal para esto se usaron como palabras clave principalmente epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. **Resultados:** En total se encontraron 53 artículos y fueron revisados 45 en los cuales se encontró que la incidencia de la sepsis neonatal puede variar de un país a otro, el estándar de oro para el diagnóstico es el hemocultivo; no obstante, se usa en compañía de otros paraclínicos y biomarcadores para mejorar su sensibilidad y especificidad. Las guías de la Organización Mundial de la Salud para el manejo de la sepsis neonatal proponen como primera línea terapia dual intravenosa de ampicilina con gentamicina, pero esto se debe evaluar de acuerdo al perfil de resistencia de cada patógeno. **Conclusión:** El diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno favorecen cambiar el curso natural de la enfermedad y mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Palabras clave: Recién nacido, sepsis neonatal, mortalidad, resistencia a medicamentos, cultivo de sangre.

ABSTRACT

Background: The term "neonatal sepsis" is used to define any systemic infection associated with hemodynamic changes and clinical findings that cause severe mortality and morbidity in newborns. **Objective:** The objective of this study is to update the new proposals of biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis with the aim of improving sensitivity and specificity. This includes highlighting the pros and cons of each biomarker and reviewing general aspects of the treatment and risk factors associated with this pathology. **Materials and methods:** A literature review was conducted in the PubMed database, including original research and review articles published between 2020 and 2021 in both Spanish and English, focusing on neonatal sepsis. The primary keywords used for the search were epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. **Results:** The incidence of neonatal sepsis may vary from one country to another. While the gold standard for diagnosis remains the blood culture, its sensitivity and specificity can be enhanced when used in conjunction with other paraclinical tests and biomarkers. The World Health Organization guidelines recommend as first-line treatment the intravenous dual therapy of ampicillin with gentamicin, though this may be evaluated based on the resistance profile of each pathogen. **Conclusion:** Early diagnosis and appropriate treatment play a crucial role in altering the natural course of the disease and improving the prognosis of affected patients.

Key words: Newborn, neonatal sepsis, mortality, drug resistance, blood culture.

Lobo-Salas YF, Martínez-Sánchez LM. Nuevas propuestas diagnósticas en sepsis neonatal. *Salutem Scientia Spiritus* 2023; 9(2):81-87.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

El término sepsis neonatal es utilizado para definir cualquier infección sistémica bacteriana, viral o fúngica, asociada con cambios hemodinámicos y hallazgos clínicos que causan morbilidad y mortalidad severas, además, de tener hemocultivo positivo; ésta se clasifica como temprana o tardía según la edad de aparición durante el período neonatal.^{1,2}

La sepsis neonatal de inicio temprano (EOS por sus siglas en inglés) se define como una infección comprobada por hemocultivos en un recién nacido de menos de 72 horas de edad.³⁻⁵ La EOS es el resultado de la transmisión vertical en el parto o poco antes del mismo, debido a que la madre está colonizada a nivel genital.⁵ La sepsis de aparición tardía (LOS por sus siglas en inglés) ocurre después de cuatro a siete días dentro de los primeros 1 a 3 meses de vida.^{6,7}

Aparte del tiempo, hay diferencias marcadas entre EOS y LOS en términos de perfil de patógenos y susceptibilidad a los antimicrobianos respecto a si son adquiridos en la comunidad o a nivel hospitalario.^{6,8}

La incidencia de la sepsis neonatal puede variar de un país a otro, incluso dentro del mismo país y sigue siendo una de las principales causas de mortalidad y morbilidad entre los recién nacidos, especialmente en los países en desarrollo.^{1,9,10} La sepsis neonatal ocupa el tercer lugar entre las causas de muerte neonatal después de la prematuridad y las complicaciones relacionadas con el parto;^{2,11} en el período neonatal tardío (7-27 días), la causa principal de muerte es la sepsis, con una tasa que puede alcanzar el 37.2%.^{2,12} A nivel mundial, en 2018, 2,5 millones de niños murieron durante el primer mes después del nacimiento.^{3,13} Las mayores tasas de mortalidad neonatal se informan en países de África subsahariana y Asia meridional.^{3,14} En un estudio que evaluó la carga de sepsis entre los recién nacidos, reportó que la mortalidad por sepsis grave puede alcanzar hasta un 20%.^{3,6,15}

La primera directriz de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) se emitió durante los años 90, la incidencia de EOS en los Estados Unidos fue de tres a cuatro casos por 1.000 nacimientos.^{2,5} La implementación generalizada de la profilaxis antibiótica intraparto ha generado una disminución de EOS en todo el mundo.^{5,16}

Estudios realizados durante las últimas dos décadas, revelan una estimación global de la incidencia de sepsis neonatal de 2.202 por 100.000 nacidos vivos (intervalo de confianza 1099-4360 del 95%), con una mortalidad entre el 11% y el 20%.^{6,11,15}

Cuando la sepsis se clasifica por el peso al nacer, la tasa de EOS en 1000 nacimientos fue de 0,57 en neonatos de más de 2.500

gramos, y de 10.96 en neonatos con un peso entre 401 y 1500 gramos.^{2,17} En el caso de LOS, se ha reportado un 51,2% en neonatos entre 501 y 750 gramos de peso al nacer, un 15 a 25% en neonatos de menos de 1.500 gramos y 1,6% en lactantes de más de 2.500 gramos.^{2,6}

El objetivo de este artículo es actualizar las nuevas propuestas de biomarcadores para el diagnóstico de la sepsis neonatal con el objetivo de aumentar la sensibilidad y especificidad de éste, resaltando los pros y contras de cada uno al igual que revisar aspectos generales del tratamiento y los factores de riesgo de esta patología.

REVISIÓN DE TEMA

Etiología

Como se mencionó, la sepsis neonatal se clasifica en EOS y LOS diferenciándose tanto en el tiempo de evolución de la enfermedad como en la etiología, así, la sepsis de inicio temprano por lo general es causada por patógenos provenientes del tracto genitourinario materno que se transfieren hacia el neonato o por microorganismos nosocomiales;^{18,19} mientras la sepsis de inicio tardío es una complicación común de los neonatos internados en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN).²⁰

Los agentes causales más frecuentes de EOS son *Streptococcus* del grupo B, *Escherichia coli*, *Staphylococcus coagulans* negativo (SCN), *Haemophilus influenzae* y *Listeria monocytogenes*.^{18,21,22}

Aproximadamente el 50% de los casos de sepsis de inicio tardío son causados por especies de SCN, lo cual se podría relacionar con el uso de procedimientos invasivos como catéteres periféricos y ventilación mecánica invasiva, también se asocian a este tipo de sepsis *Klebsiella spp*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter spp*, *Enterobacter spp*, *Candida spp* y *Pseudomonas aeruginosa*.^{18,20,21} Es de importancia conocer que la etiología varía según la región geográfica, entre instituciones hospitalarias, a través del tiempo y de acuerdo al nivel de desarrollo del país, consecuentemente, de la literatura de países en desarrollo se puede inferir que las bacterias gram negativas predominan sin excluir algunas gram positivas como el *Staphylococcus aureus* y los SCN.^{19,20,23,24} Herbozo *et al* en un estudio realizado en Perú en el año 2021 encontraron que el principal agente causal de LOS fueron los SCN con un 38% los cuales pueden constituir la flora cutánea y posteriormente contaminar los dispositivos invasivos, seguido por *Klebsiella spp* con un 21,8%; esto compagina con el estudio realizado por Hashem *et al* en Egipto en el año 2020 en el que el microorganismo principal fue *Klebsiella* seguido de los SCN.^{20,25}

En 2021 Oo *et al* Encontraron que con frecuencia la etiología de la LOS estaba determinada por *Staphylococcus epidermidis*

y *Klebsiella pneumoniae*; aun así la fuente de infección en la mayoría de estos neonatos eran los gram negativos.¹⁹

Diagnóstico

Establecer de forma temprana el diagnóstico de la sepsis en neonatos es un reto atribuible a la ausencia de signos y síntomas específicos de esta patología que a menudo aparecen de forma tardía lo cual hace compleja la distinción entre causa infecciosa y no infecciosa, llevando al uso excesivo de antibióticos.^{11,20,26,27} En el estudio ejecutado por Rohil *et al* se encontró que los signos y síntomas más comunes entre neonatos pretérmino fueron taquipnea, apnea, aumento en el requerimiento de soporte ventilatorio, desaturación, bradicardia, acidosis metabólica y letargo.²⁸

Los paracrínicos indispensables para el diagnóstico son la proteína c reactiva (PCR), el hemocultivo, el recuento absoluto de leucocitos y neutrófilos, el hemograma, la procalcitonina (PCT), la IL-6 e IL-8,^{22,26,29} siendo el *gold standard* el hemocultivo.^{11,19,20,22,25,26,29,30-35} A pesar de esto tiene limitaciones particulares que influyen de manera significativa en su sensibilidad y especificidad, además que pueden tardar entre dos y seis días para dar resultados.³²

La sensibilidad de los hemocultivos está directamente relacionada con el volumen de sangre obtenido que en los neonatos debe ser de 1 mL;^{26,34,35} también son susceptibles a falsos negativos en los resultados si la muestra se toma posterior al inicio de la terapia antibiótica empírica sumado con factores como bacteriemia de poco inóculo y/o administración de antibióticos a la madre antes o durante el parto, igualmente presentan susceptibilidad a falsos positivos secundarios a contaminación razón por la que en lugar de esperar resultados se inicia tratamiento empírico con antibióticos de espectro extendido una vez se toma la muestra.^{26,29,34,36} El hemoleucograma se utiliza con el objetivo de hacer el recuento de leucocitos con especial énfasis en la cantidad de neutrófilos, eritrocitos y plaquetas; algunos resultados relevantes que podrían indicar la presencia de sepsis en neonatos son la leucocitopenia, neutropenia severa y el aumento en el número de células inmaduras.²⁶ No obstante, este recuento tiene como desventajas que puede ser afectado con facilidad por factores tanto externos como internos y que los valores de referencia son altamente fluctuantes entre laboratorios.³¹

Ya que la sepsis es un estado inflamatorio los médicos usan biomarcadores séricos para cuantificar la inflamación y valorar la extensión de la infección;^{26,37} entre estos está la PCR un reactante de fase aguda cuya medición en neonatos tiene como ventaja que normalmente sus niveles séricos son bajos y se elevan rápidamente cuando se instaura un proceso séptico de manera proporcional a la severidad de la infección, su sensibilidad en la sepsis de inicio temprano oscila entre el 50 y el 70% en tanto que para la sepsis de inicio tardío es de aproximadamente el 62%.^{26,32}

En los estados sépticos, los macrófagos y monocitos hepáticos son los encargados de sintetizar la PCT cuyos niveles séricos aumentan dos a cuatro horas después de iniciado este y aplanándose en una meseta a las 24 horas con una disminución gradual cuando el tratamiento es idóneo; en el estudio realizado por James *et al* en 2021 se encontró que la precisión diagnóstica de la PCT era de aproximadamente 84,2% con una sensibilidad del 97,75%, especificidad del 70,6% y un valor predictivo negativo del 96,8% por lo cual valores menores a 0,5 ng/mL descartan la presencia de sepsis siendo lo normal niveles por debajo de 0,046 ng/mL.²⁹ Son cuestionables las alteraciones de los marcadores anteriores (hemoleucograma, PCR, PCT) porque pueden coexistir múltiples condiciones inflamatorias distintas a la sepsis, pese a esto para el diagnóstico se usan en combinación con los hemocultivos ya que ofrecen resultados más rápidos.^{26,37}

Las plaquetas se reducen ya que son consumidas y destruidas en el sitio de la infección pero la médula ósea se esfuerza para reemplazarlas produciendo muchas plaquetas que tienen como característica su gran tamaño motivo por el que se han desarrollado investigaciones en las que se ha demostrado que el volumen plaquetario medio, un marcador muy sensible de la morfología plaquetaria se puede usar como predictor de inflamación. Karabulut *et al* en su estudio de 2021 demostraron que este era más sensible que la PCR y la procalcitonina.³⁷

Con los avances en la citometría de flujo se han estudiado marcadores de superficie celular como los antígenos de superficie del neutrófilo CD11b, CD64 y el HLA-DR de los monocitos quienes poseen un papel importante en modular la respuesta inmune dirigida contra las infecciones bacterianas; se han relacionado cambios en la expresión de estos antígenos con la fisiopatología de la sepsis comprobándose que en las primeras 24 horas se aumenta la expresión de CD64 y CD11b con superioridad a la PCR y los parámetros hematológicos usualmente usados.²⁸

Rohil *et al* realizaron un estudio en el que midieron marcadores celulares como el CD64, CD11b y HLA-DR con el objetivo de identificar su utilidad en la sepsis de inicio tardío en nacidos pretérmino comparándolos con los biomarcadores utilizados tradicionalmente para el diagnóstico llegando a la conclusión que el HLA-DR fue el de mejor precisión diagnóstica así como la suma de PCR, CD64 y CD11b aumentó la especificidad al 100% con el consecuente compromiso de la sensibilidad.²⁸

En el estudio de Panda *et al* se respalda el uso del radio neutrófilos-linfocitos para el diagnóstico temprano al encontrar que su sensibilidad era muy similar al de la PCR con un 68% y 78% respectivamente; además, este radio fue significativamente más alto en los neonatos sépticos en relación con aquellos que no.³⁸ Para diagnosticar sepsis en adultos se tienen en cuenta los criterios definitorios de falla multiorgánica, sin embargo, estos no son apli-

cables a la población neonatal ya que muchos no se encuentran en estado avanzado de la enfermedad al momento de tomar la muestra para hemocultivos.²⁶ Con la necesidad de crear un consenso en la definición de sepsis neonatal se desarrolló la *Sequential Organ Failure Assessment neonatal* (nSOFA por sus siglas en inglés) la cual otorga una definición operacional que permite identificar alto riesgo de mortalidad al evaluar si la disfunción orgánica pone en riesgo la vida definiendo su extensión específica.^{26,39}

Kaiser diseñó una calculadora de riesgo para EOS la cual permite hacer análisis individuales en neonatos nacidos con más de 34 semanas de gestación, para esto tiene en cuenta factores de riesgo maternos objetivos y factores de riesgo neonatales clínicos; finalmente se categorizan los neonatos en tres niveles de riesgo que se correlacionan con recomendaciones tales como exámenes de laboratorios a solicitar e indicaciones de inicio de la terapia antibiótica.⁴⁰ Dicha calculadora puede disminuir el uso innecesario de antibióticos en asintomáticos, la tasa de hospitalización, costos e incluso acortar la estancia hospitalaria teniendo en cuenta que se podrían perder casos con cultivo positivo y retrasa la instauración de la terapia antibiótica.⁴⁰

Es fundamental el diagnóstico temprano y oportuno ya que se puede impactar de manera positiva en el curso natural de la enfermedad permitiendo el inicio temprano de la terapia empírica y previniendo la progresión a falla multiorgánica y la muerte.^{29,37}

Predictores del desarrollo de sepsis

Por las razones ya expresadas es una necesidad urgente hallar marcadores que permitan detectar tempranamente la sepsis neonatal.²²

La albúmina sérica es un reactante de fase aguda negativo, es decir, bajos niveles se correlacionan con la presencia de inflamación secundaria a procesos infecciosos; se ha evidenciado la relación entre el ratio PCR/albumina sérica y el grado de severidad de la enfermedad.³² Se estima que su uso junto al hemocultivo puede aumentar la sensibilidad diagnóstica al igual que predecir bacteriemia.³²

Güneş *et al* investigaron en 2021 la relación entre el ratio PCR/albumina sérica y el hemocultivo concluyendo que el ratio es un predictor independiente de la presencia de sepsis neonatal si la etiología es por bacterias gram negativas; con valores >35,17 la sensibilidad predictiva en estos casos es del 97%.³²

El CD64 es una glicoproteína de membrana conocida como receptor Fc que tiene alta afinidad por la inmunoglobulina G (IgG) mediando en respuestas inmunológicas diversas, fisiológicamente se expresa en poca cantidad en monocitos, neutrófilos y macrófagos aumentándose de manera marcada en la sepsis neonatal.²⁵ Por su parte, la presepsina es el subtipo soluble del CD14, un

receptor con alta afinidad por los complejos de lipopolisacáridos que reconoce una amplia gama de elementos bacterianos como los peptidoglicanos y que puede ser útil como predictor de la respuesta al tratamiento y como marcador de sepsis.²⁵

En un estudio realizado por Hashem *et al* en 2020 se encontró que los niveles de CD64 y presepsina eran más altos en los pacientes sépticos respecto al grupo de control definiendo que era mejor biomarcador el CD64 por su mayor sensibilidad y especificidad que fue de 94,7% y 93,6% respectivamente.²⁵

Asimismo, se ha reportado que la presencia de estos marcadores inflamatorios en el cordón umbilical puede predecir con gran precisión la EOS sin importar las semanas de gestación al nacimiento.⁴¹

En un estudio realizado por Oshima *et al* se investigó comparativamente la fiabilidad de la coloración de Gram, IL-6 y la respuesta inflamatoria materna para la estimación de EOS, la coloración y la medición de interleucina se realizaron luego de la obtención de líquido amniótico por amniocentesis en maternas con más de 22 semanas de gestación y sospecha de infección intramniótica.⁴¹ La mayor sensibilidad y especificidad la obtuvo el gram sin mostrar variaciones en la edad gestacional en tanto la IL-6 tuvo baja especificidad y variabilidad entre edades gestacionales.⁴¹ Lo que hace confiable al gram es que se puede realizar de manera fácil y en poco tiempo, no se altera por la edad gestacional y se puede determinar el tipo de bacteria causal aunado a que en este estudio este resultado era concordante con el hemocultivo por lo que se podía hacer tratamiento dirigido y mejorar los desenlaces.⁴¹ No obstante, estos resultados se pueden afectar si el volumen de líquido es inadecuado, el tiempo de coloración y las habilidades del examinador.⁴¹

Adicionalmente se han estudiado los microARN (miARN), moléculas pequeñas de ácido ribonucleico (ARN) clave en la regulación de los mediadores inflamatorios y de la respuesta inmune mediada por receptores tipo toll (TLR).³³

Ernst *et al* en 2021 realizaron un estudio el cual tenía como premisa que los patrones de expresión sanguínea y/o del cordón umbilical pueden ayudar a diferenciar la sepsis de inicio temprano de aquellos neonatos que no tienen infección;³³ obtuvieron que la miR-211-5p la cual regula procesos celulares como la angiogénesis, el mantenimiento de la homeostasis articular y la autofagia mediada por apoptosis fue la que se expresó con mayor frecuencia en el plasma del cordón umbilical.³³

Por su parte, la miR-223 está asociada con la regulación de la hematopoyesis, puntualmente, la diferenciación y el funcionamiento de las células mieloides función importante ya que la infección bacteriana conduce a la movilización de células granulocíticas

desde las venas umbilicales en la respuesta inflamatoria fetal; Ernst *et al* concluyeron que este puede ser un predictor de EOS apropiado siempre y cuando se tenga disponible el cordón umbilical para la extracción de la muestra.³³

Factores de riesgo

Por la inmadurez de su sistema inmunológico y exposición a múltiples factores de riesgo durante el periodo perinatal los neonatos son vulnerables. Estos factores de riesgo para sepsis neonatal son multidimensionales, y van desde la infección materno fetal hasta los mecanismos de defensa físicos y celulares del neonato.^{1,3} El seguimiento y la evaluación de estos factores son vitales para mejorar el pronóstico y reducir la mortalidad en la sepsis neonatal. Un muy bajo peso al nacer hace que los recién nacidos sean más propensos a tener sepsis, al igual que aquellos con función respiratoria deprimida y factores de riesgo maternos¹ (Tabla 1). La sepsis temprana se produce en el útero como consecuencia de una infección hematogena materna o por corioamnionitis y aspiración de secreciones de fluido amniótico infectado en el canal del parto, lo que da lugar a neumonía y sepsis que se manifiesta por sufrimiento fetal o asfixia neonatal.^{1,42}

La sepsis tardía se produce después de las 72 horas de vida y se adquiere del entorno de cuidado. La piel, el tracto respiratorio, la conjuntiva, el tracto gastrointestinal, la línea de nutrición parenteral total y el ombligo de los recién nacidos pueden colonizarse y esta conducir a la sepsis por microorganismos invasores.¹

Tratamiento y desenlaces

Una vez se sospecha sepsis en el neonato se debe iniciar terapia antibiótica sin esperar los resultados de laboratorio ya que tratar de manera temprana la enfermedad es fundamental para un buen pronóstico al disminuir su mortalidad y morbilidad, para lo cual es clave hacer uso racional de estos medicamentos y diagnóstico a tiempo.^{11,18,23,31}

La evaluación clínica es de vital importancia para el inicio del tratamiento considerando falsos positivos de la PCR y PCT y falsos negativos del hemocultivo;³⁶ al momento de escoger el antibiótico ideal se debe contemplar el cubrimiento del agente causal, que sea de bajo espectro para prevenir injurias de la microbiota y que sea poco tóxico.⁴³

Se pueden efectuar cambios de acuerdo a si la sepsis es de inicio temprano o tardío y los factores de riesgo con una duración de la terapia vinculada al tipo de microorganismo aislado y la presencia de complicaciones.^{18,34} Las guías de la Organización Mundial de la Salud para el manejo de la sepsis neonatal han determinado que la primera línea está compuesta por terapia dual de ampicilina con gentamicina intravenosa, sin embargo, con el aumento en la

Tabla 1. Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal²

Origen	Factor
Neonatal	Prematurez
	Bajo peso al nacer
	Bajos niveles de niveles de IgG materna transplacentaria
	Sufrimiento fetal
	Reanimación
Materno	Nutrición parenteral a largo plazo
	Corioamnionitis
	Rotura prematura de membranas
	Fiebre materna intraparto
	Colonización <i>Streptococcus</i> del grupo B
	Parto antes de 37 semanas de gestación

resistencia bacteriana a antibióticos se han añadido como tercera línea las cefalosporinas de tercera generación, la vancomicina y la piperacilina/tazobactam.^{18,23,24,44} Para evaluar la eficacia del tratamiento es de utilidad el uso de la PCR y la PCT.³⁶

Los neonatos tienen una microbiota intestinal en desarrollo e inmadura por lo que son más susceptibles a la disbiosis intestinal producida por el uso excesivo de antibióticos de amplio espectro;^{20,30,43} lo anterior lleva a una mayor incidencia de eventos adversos como resistencia bacteriana, infecciones fúngicas invasivas, enterocolitis necrotizante, sepsis de inicio tardío, muerte y otras patologías a largo plazo.^{11,20,30,33,36,43}

En particular la enterocolitis necrotizante es asociada a mayor riesgo de muerte y al desarrollo de morbilidad significativa como estenosis intestinal y síndrome de intestino corto, aún no es completamente clara su fisiopatología pero coexisten la inmadurez intestinal, colonización bacteriana, entre otros.⁴³ A su vez la administración de antibióticos en la sepsis neonatal de inicio tardío puede llevar a desenlaces a largo plazo como asma infantil, obesidad, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad celíaca y diabetes mellitus tipo 1.³⁶

Como conclusión, el fenómeno de la resistencia bacteriana a antibióticos va en aumento por lo que los profesionales en salud deben evitar al máximo la sobreexposición neonatal a estos medicamentos.³⁶

CONCLUSIONES

La sepsis neonatal es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad severa en los recién nacidos definida como infección

sistémica asociada a inestabilidad hemodinámica y clínica cuyo estándar de oro de diagnóstico es el hemocultivo, sin embargo, este tiene limitaciones en cuanto a especificidad y sensibilidad por lo que se han investigado nuevos biomarcadores en especial los de superficie celular como el CD64 el cual ha demostrado mejorar la precisión diagnóstica cuando se usa en compañía de los estudios de laboratorio habituales.

No obstante, estos aún se encuentran en estudio por lo que es de vital importancia continuar con investigaciones que permitan su uso clínico ya que pueden favorecer la realización de un diagnóstico temprano de la enfermedad lo cualen conjunto con el inicio del tratamiento adecuado podráqn impactar de manera positiva en el pronóstico, los desenlaces y la calidad de vida del paciente.

REFERENCIAS

- Al-Matary A, Heena H, AlSarheed AS, Ouda W, AlShahrani DA, Wani TA, *et al.* Characteristics of neonatal Sepsis at a tertiary care hospital in Saudi Arabia. *J Infect Public Health.* 2019; 12(5):666-72. DOI:10.1016/j.jiph.2019.03.007.
- Odabasi IO, Bulbul A. Neonatal Sepsis. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2020; 54(2):142-58. DOI:10.14744/SEMB.2020.00236.
- Almudeer AH, Alibrahim MA, Gosadi IM. Epidemiology and risk factors associated with early onset neonatal sepsis in the south of KSA. *J Taibah Univ Med Sci.* 2020; 15(6):509-14. DOI:10.1016/j.jtumed.2020.08.009.
- Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, *et al.* Active Bacterial Core surveillance/Emerging Infections Program Network. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. *JAMA.* 2008; 299(17):2056-65. DOI:10.1001/jama.299.17.2056.
- Berardi A, Rossi C, Spada C, Vellani G, Guidotti I, Lanzoni A, *et al.* GBS Prevention Working Group of Emilia-Romagna. Strategies for preventing early-onset sepsis and for managing neonates at-risk: wide variability across six Western countries. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019; 32(18):3102-08. DOI:10.1080/14767058.2018.1454423.
- Dong Y, Basmaci R, Titomanlio L, Sun B, Mercier JC. Neonatal sepsis: within and beyond China. *Chin Med J (Engl).* 2020; 133(18):2219-28. DOI:10.1097/CM9.0000000000000935.
- Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet.* 2017; 390(10104):1770-80. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31002-4.
- Giannoni E, Agyeman PKA, Stocker M, Posfay-Barbe KM, Heininger U, Spycher BD, *et al.* Swiss Pediatric Sepsis Study. Neonatal Sepsis of Early Onset, and Hospital-Acquired and Community-Acquired Late Onset: A Prospective Population-Based Cohort Study. *J Pediatr.* 2018; 201:106-14.e4. DOI:10.1016/j.jpeds.2018.05.048.
- Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics.* 2005; 116(3):595-602. DOI:10.1542/peds.2005-0552.
- Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK Jr, Smith PB, *et al.* Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev.* 2012; 88 Suppl 2(Suppl 2):S69-74. DOI:10.1016/S0378-3782(12)70019-1.
- Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, *et al.* Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet.* 2016; 388(10063):3027-35. DOI:10.1016/S0140-6736(16)31593-8.
- Oza S, Lawn JE, Hogan DR, Mathers C, Cousens SN. Neonatal cause-of-death estimates for the early and late neonatal periods for 194 countries: 2000-2013. *Bull World Health Organ.* 2015; 93(1):19-28. DOI:10.2471/BLT.14.139790.
- UNICEF. The neonatal period is the most vulnerable time for a child; 2019 <https://data.unicef.org/topic/child-survival/neonatalmortality/>.
- UNICEF. Levels and trends in child mortality; 2019 <https://www.unicef.org/media/60561/file/UN-IGME-child-mortalityreport-2019.pdf>.
- Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med.* 2018; 6(3):223-30. DOI:10.1016/S2213-2600(18)30063-8.
- Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010; 59(RR-10):1-36.
- Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, *et al.* Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics.* 2011; 127(5):817-26. DOI:10.1542/peds.2010-2217.
- Singh M, Alsaleem M, Gray CP. Neonatal Sepsis. 2021 Mar 3. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. PMID: 30285373.*
- Oo NAT, Edwards JK, Pyakurel P, Thekkur P, Maung TM, Aye NSS, *et al.* Neonatal Sepsis, Antibiotic Susceptibility Pattern, and Treatment Outcomes among Neonates Treated in Two Tertiary Care Hospitals of Yangon, Myanmar from 2017 to 2019. *Trop Med Infect Dis.* 2021; 6(2):62. DOI:10.3390/tropicalmed6020062.
- Herbozo C, Julca I, Flores F, Hernandez R, Zegarra J. Incidence and microbiological characteristics of neonatal late onset sepsis in a Neonatal Intensive Care Unit in Peru. *Int J Infect Dis.* 2021. DOI:10.1016/j.ijid.2021.05.012.
- Raghubanshi BR, Sagili KD, Han WW, Shakya H, Shrestha P, Satyanarayana S, *et al.* Antimicrobial Resistance among Neonates with Bacterial Sepsis and Their Clinical Outcomes in a Tertiary Hospital in Kathmandu Valley, Nepal. *Trop Med Infect Dis.* 2021; 6(2):56. DOI:10.3390/tropicalmed6020056.
- El-Hefhawy SM, Mostafa RG, El Zayat RS, Elfeshawy EM, Abd

- El-Bari HM, El-Monem Ellaithy MA. Biochemical and molecular study on serum miRNA-16a and miRNA- 451 as neonatal sepsis biomarkers. *Biochem Biophys Rep.* 2021;25:100915. DOI:10.1016/j.bbrep.2021.100915.
23. Tessema B, Lippmann N, Knüpfer M, Sack U, König B. Antibiotic Resistance Patterns of Bacterial Isolates from Neonatal Sepsis Patients at University Hospital of Leipzig, Germany. *Antibiotics (Basel).* 2021; 10(3):323. DOI:10.3390/antibiotics10030323.
 24. Atif M, Zia R, Malik I, Ahmad N, Sarwar S. Treatment outcomes, antibiotic use and its resistance pattern among neonatal sepsis patients attending Bahawal Victoria Hospital, Pakistan. *PLoS One.* 2021; 16(1). DOI:10.1371/journal.pone.0244866.
 25. Hashem HE, Abdel Halim RM, El Masry SA, Mokhtar AM, Abdelaal NM. The Utility of Neutrophil CD64 and Presepsin as Diagnostic, Prognostic, and Monitoring Biomarkers in Neonatal Sepsis. *Int J Microbiol.* 2020; 2020:8814892. DOI:10.1155/2020/8814892.
 26. Cantey JB, Lee JH. Biomarkers for the Diagnosis of Neonatal Sepsis. *Clin Perinatol.* 2021; 48(2):215-27. DOI:10.1016/j.clp.2021.03.012.
 27. Liu C, Zhang Y, Shang Y, Fang C, He Q, *et al.* Clinical values of common biomarkers for efficacy monitoring of antibiotics in early-onset neonatal sepsis. *Transl Pediatr.* 2020;9(5):669-76. DOI:10.21037/tp-20-326.
 28. Rohil A, Dutta S, Varma N, Sachdev MS, Bansal A, *et al.* Cell-Surface Biomarkers, C-Reactive Protein and Haematological Parameters for Diagnosing Late Onset Sepsis in Pre-term Neonates. *J Trop Pediatr.* 2021. DOI:10.1093/tropej/fmab016.
 29. James J, Tewari VV, Jain N. Diagnostic Accuracy of Clinical Tool ‘STOPS’ and Serum Procalcitonin for Optimizing Antibiotic Therapy in Neonates Born at ≥ 28 Weeks of Gestation with Neonatal Sepsis. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2021;13(1). DOI:10.4084/MJHID.2021.019
 30. Nordberg V, Iversen A, Tidell A, Ininbergs K, Giske CG, *et al.* A decade of neonatal sepsis caused by gram-negative bacilli-a retrospective matched cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021. DOI:10.1007/s10096-021-04211-8.
 31. Sun D, Wang Q, Zhang X, Zhao X, Zhang H, *et al.* Clinical Application of Serum Inflammatory Factors Combined with Dynamic Detection in the Diagnosis and Treatment of Neonatal Sepsis. *Iran J Public Health.* 2021; 50(2):325-32. DOI:10.18502/ijph.v50i2.53.
 32. Güneş H, Yurttutan S, Çobanuşağı M, Doğaner A. CRP/albumin ratio: A promising marker of gram-negative bacteremia in late-onset neonatal sepsis. *Turk Arch Pediatr.* 2021; 56(1):32-6. DOI:10.14744/TurkPediatriArs.2020.99076.
 33. Ernst LM, Mithal LB, Mestan K, Wang V, Mangold KA, *et al.* Umbilical cord miRNAs to predict neonatal early onset sepsis. *PLoS One.* 2021; 16(5). DOI:10.1371/journal.pone.0249548.
 34. Cabrera-Quiros L, Kommers D, Wolvers MK, Oosterwijk L, Arents N, van der Sluijs-Bens J, *et al.* Prediction of Late-Onset Sepsis in Preterm Infants Using Monitoring Signals and Machine Learning. *Crit Care Explor.* 2021; 3(1). DOI:10.1097/CCE.0000000000000302.
 35. Taneja R, Batra P. Biomarkers as point of care tests (POCT) in neonatal sepsis: A state of science review. *J Neonatal Perinatal Med.* 2020. DOI:10.3233/NPM-200581.
 36. Laccetta G, Ciantelli M, Tuoni C, Sigali E, Miccoli M, Cuttano A. Early-onset sepsis risk calculator: a review of its effectiveness and comparative study with our evidence-based local guidelines. *Ital J Pediatr.* 2021; 47(1):73. DOI:10.1186/s13052-021-01028-1.
 37. Karabulut B, Alatas SO. Diagnostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume on Early Onset Neonatal Sepsis on Term Neonate. *J Pediatr Intensive Care.* 2021; 10(2):143-47. DOI:10.1055/s-0040-1715104.
 38. Panda SK, Nayak MK, Rath S, Das P. The Utility of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio as an Early Diagnostic Marker in Neonatal Sepsis. *Cureus.* 2021;13(1). DOI:10.7759/cureus.1289
 39. Fleiss N, Coggins SA, Lewis AN, Zeigler A, Cooksey KE, Walker LA, *et al.* Evaluation of the Neonatal Sequential Organ Failure Assessment and Mortality Risk in Preterm Infants With Late-Onset Infection. *JAMA Netw Open.* 2021; 4(2). DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.36518.
 40. Huseynova R, Bin Mahmoud L, Hamad Aljobair F, Huseynov O, Career H, Jaganathan PP, *et al.* Use of Early-Onset Sepsis Risk Calculator for Neonates ≥ 34 Weeks in a Large Tertiary Neonatal Centre, Saudi Arabia. *Cureus.* 2021; 13(4). DOI:10.7759/cureus.14620.
 41. Oshima Y, Tanaka S, Tsumura K, Tsuda S, So K, Shinagawa T, *et al.* Amniotic fluid Gram stain and interleukin-6 can predict early-onset neonatal sepsis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020. DOI:10.1111/jog.14595.
 42. Satar M, Ozlü F. Neonatal sepsis: a continuing disease burden. *Turk J Pediatr.* 2012; 54(5):449-57.
 43. Katz S, Banerjee R, Schwenk H. Antibiotic Stewardship for the Neonatologist and Perinatologist. *Clin Perinatol.* 2021; 48(2):379-91. DOI:10.1016/j.clp.2021.03.009.
 44. Sands K, Carvalho MJ, Portal E, Thomson K, Dyer C, Akpulu C, *et al.* Characterization of antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria that cause neonatal sepsis in seven low- and middle-income countries. *Nat Microbiol.* 2021;6(4):512-23. DOI:10.1038/s41564-021-00870-7.