



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

TEMA:

**“CORRELACIÓN PERFIL MICROBIOLÓGICO EN SEPSIS
NEONATAL VS MORBI-MORTALIDAD. HOSPITAL
CARLOS ANDRADE MARÍN, 2020”**

Proyecto de investigación previo a la obtención del título de Médico.

Autora: María Fernanda Chacha Sinaluisa

Tutora: Dra. Mabel Carrera

Riobamba – Ecuador

2021

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA**

CERTIFICADO DEL TRIBUNAL

Los miembros del tribunal de graduación del Proyecto de Investigación de título: “CORRELACIÓN PERFIL MICROBIOLÓGICO EN SEPSIS NEONATAL VS MORBI-MORTALIDAD. HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN, 2020”, presentado por la estudiante María Fernanda Chacha Sinaluisa y dirigido por la Dra. Denny Mabel Carrera Silva, una vez escuchada la defensa oral y revisado el informe final del proyecto de investigación con fines de graduación escrito en el cual se ha constatado el cumplimiento de las observaciones realizadas, remite la presente para uso y custodia en la biblioteca de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de Chimborazo.

Para la constancia de lo expuesto firman:

Dra. Denny Mabel Carrera Silva
TUTORA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN



FIRMA

Dr. Patricio Vásconez Andrade
PRESIDENTE DELEGADO DEL DECANO




FIRMA

Dra. Dayssy Crespo Vallejo
MIEMBRO DEL TRIBUNAL



FIRMA

Dr. Wilson Nina Mayancela
MIEMBRO DEL TRIBUNAL



FIRMA

DERECHOS AUTORÍA

Yo, María Fernanda Chacha Sinaluisa portadora de la cedula de ciudadanía número 0605517167-1, autora del trabajo de investigación titulado; **“CORRELACIÓN PERFIL MICROBIOLÓGICO EN SEPSIS NEONATAL VS MORBI-MORTALIDAD. HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN, 2020”**, declaro que su contenido es original y corresponde al aporte investigativo personal. Soy responsable de las opiniones, expresiones, pensamientos y concepciones que se han tomado de varios autores como también del material de internet ubicado con la respectiva autoría para enriquecer el marco teórico. De la misma manera concedo los derechos de autor a la Universidad Nacional de Chimborazo, según los establecido por la ley de propiedad intelectual, por su reglamento y norma vigente.



María Fernanda Chacha Sinaluisa

C.I. 0605517671



CERTIFICADO DE TUTORÍA

Yo, Denny Mabel Carrera Silva, en calidad de tutora certifico que el presente trabajo de investigación titulado: **“CORRELACIÓN PERFIL MICROBIOLÓGICO EN SEPSIS NEONATAL VS MORBI-MORTALIDAD. HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN, 2020”**. Presentado por la estudiante **MARÍA FERNANDA CHACHA SINALUISA** con CI: **060551767-1**, ha sido dirigido y revisado durante todo el proceso de investigación, eumple con los requisitos metodológicos y los requerimientos esenciales exigidos por las normas generales para la graduación, por lo cual autorizo su presentación para la defensa pública.

Es todo cuanto puedo decir en honor a la verdad.

Quito, 8 de noviembre de 2021



Firmado digitalmente por:
**DENNY MABEL
CARRERA SILVA**

DRA. DENNY MABEL CARRERA SILVA

CI: 1500494925

TUTORA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO CID
Ext. 1133

Riobamba 17 de noviembre del 2021
Oficio N° 266-URKUND-CU-CID-TELETRABAJO-2021

Dr. Patricio Vásquez Andrade
DIRECTOR CARRERA DE MEDICINA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNACH
Presente.-

Estimado Profesor:

Luego de expresarle un cordial saludo, en atención al pedido realizado por la **Dra. Denny Mabel Carrera Silva**, docente tutor de la carrera que dignamente usted dirige, para que en correspondencia con lo indicado por el señor Decano mediante Oficio N° 1898-D-FCS-TELETRABAJO-2020, realice validación del porcentaje de similitud de coincidencias presentes en el trabajo de investigación con fines de titulación que se detalla a continuación; tengo a bien remitir el resultado obtenido a través del empleo del programa URKUND, lo cual comunico para la continuidad al trámite correspondiente.

No	Documento número	Título del trabajo	Nombres y apellidos del estudiante	% URKUND verificado	Validación	
					Si	No
1	D- 118725509	Correlación perfil microbiológico en sepsis neonatal vs morbi-mortalidad. Hospital Carlos Andrade Marín, 2020	María Fernanda Chacha Sinaluisa	5	x	

Atentamente,

CARLOS GAFAS GONZALEZ
Firmado digitalmente por CARLOS GAFAS GONZALEZ
Fecha: 2021.11.17 16:48:29 -0500'

Dr. Carlos Gafas González
Delegado Programa URKUND
FCS / UNACH
C/c Dr. Gonzalo E. Bonilla Pulgar – Decano FCS

Debido a que la respuesta del análisis de validación del porcentaje de similitud se realiza mediante el empleo de la modalidad de Teletrabajo, una vez que concluya la Emergencia Sanitaria por COVID-19 e inicie el trabajo de forma presencial, se procederá a recoger las firmas de recepción del documento en las Secretarías de Carreras y de Decanato.

AGRADECIMIENTO

A la Universidad Nacional de Chimborazo que a largo de los años ha cultivado en mí una profesional con conocimientos científicos y valores que guiaran por siempre mi vida profesional, en especial a todos mis docentes que con sus enseñanzas y consejos labraron en mi un pensamiento crítico.

Al Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín que durante mi año de internado me brindo la oportunidad de compartir con una nueva familia excepcional de profesionales y personas que me ayudando en mi crecimiento profesional y personal.

En especial un agradecimiento a mi tutora Dra. Mabel Carrera, que son su pasión por la neonatología me guio con su experiencia y conocimiento durante la realización de este proyecto de investigación.

María Fernanda Chacha Sinaluisa

DEDICATORIA

A todas y cada una de las personas que formaron parte de mi vida durante el camino a esta meta en mi vida. En especial a mi madre Gladys Sinaluisa, quien con su ejemplo de esfuerzo y dedicación me brindo la fuerza en cada paso de mi carrea al igual que mi padre Gustavo Chacha. A mis hermanos Catherine y Ángel quienes con su cariño y juegos mantuvieron la calidez y felicidad en mis días. A mis amigos del alma Johana, Karen y Marlon con quienes a lo largo de todos estos años compartimos un sueño y una meta, apoyándonos en nuestras victorias y derrotas.

María Fernanda Chacha Sinaluisa

ÍNDICE DE CONTENIDO

PORTADA.....	1
CERTIFICADO DEL TRIBUNAL.....	2
CERTIFICADO DE TUTORÍA.....	3
DERECHOS DE AUTORÍA.....	4
CERTIFICADO DE URKUND.....	5
AGRADECIMIENTO	6
DEDICATORIA.....	7
ÍNDICE DE CONTENIDO	8
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	10
ÍNDICE DE TABLAS.....	10
RESUMEN	12
ABSTRACT	13
CAPITULO I.....	13
1. INTRODUCCIÓN.....	13
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
1.3 JUSTIFICACIÓN.....	14
1.4 OBJETIVOS.....	15
1.4. Objetivo general	15
1.4. Objetivos específicos.....	15
CAPITULO II.....	16
2. MARCO TEÓRICO	16
2.1. MICROORGANISMOS.....	16
2.2. PERFIL MICROBIOLÓGICO.....	16
2.2.1. Perfil microbiológico de la sepsis neonatal	16
2.3. SEPSIS NEONATAL.....	17
2.3.1. Epidemiología.....	17
2.3.2. Factores riesgo.....	17
2.3.3. Etiología.....	18
2.3.4. Fisiopatología	18
2.3.5. Hallazgos clínicos.....	20

2.3.6. Diagnostico.....	21
2.3.7. Tratamiento y manejo.....	23
2.4. MORBI-MORTALIDAD DE LA SEPSIS NEONATAL.....	25
CAPITULO III	26
3. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	26
3.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN	26
3.2. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	26
3.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO	26
3.4. MUESTRA	26
3.4.1 Criterios de inclusión.....	26
3.4.2 Criterios de exclusión	26
3.5. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS	26
3.6. CUESTIONES ÉTICAS.....	27
CAPITULO IV	28
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	28
4.1 RESULTADOS	28
4.2 DISCUSIÓN.....	34
CAPITULO V.....	36
5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	36
5.1 CONCLUSIONES.....	36
5.2 RECOMENDACIONES	36
BIBLIOGRAFÍA	38
ANEXOS	40

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico Nro. 1. Microorganismos del perfil microbiológico de la población de estudio 16

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla Nro. 1.	Microorganismos del perfil microbiológico de la población de estudio	16
Tabla Nro. 2.	Casos de sepsis temprana y tardía en relación al perfil microbiológico	17
Tabla Nro. 3.	Sepsis neonatal temprana y perfil microbiológico	18
Tabla Nro. 4.	Sepsis neonatal tardía y perfil microbiológico	18
Tabla Nro. 5.	Sepsis temprana y su frecuencia de mortalidad	19
Tabla Nro. 6.	Análisis de asociación o relación	19
Tabla Nro. 7.	Correlaciones de sepsis temprana y frecuencia de morbi-mortalidad....	20
Tabla Nro. 8.	Sepsis tardía y su frecuencia de mortalidad	20
Tabla Nro. 9.	Análisis de asociación o relación	20
Tabla Nro. 10.	Correlaciones de sepsis tardía y frecuencia de morbi-mortalidad.....	21

RESUMEN

El siguiente proyecto de investigación tuvo como objetivo analizar la correlación del perfil microbiológico de la sepsis neonatal vs morbi-mortalidad del Hospital Carlos Andrade Marín, 2020. El estudio fue de tipo observacional, descriptivo, de campo, documental, con un enfoque mixto, de cohorte transversal. Para su ejecución se recopiló un total de 1168 historias clínicas de neonatos de 0 a 28 días de nacidos de las cuales se consideró una muestra de 82 historias clínicas, se constató el diagnóstico de sepsis neonatal temprana y tardía y el microorganismo etiológico para establecer la relación entre estas variables, se aplicó la estadística descriptiva. El procesamiento de datos mostro que en la sepsis temprana través de la prueba exacta de Fisher que su valor de significancia es mayor a 0,05 ($p=0,362$) por tanto se estima que no existe asociación o relación entre la presencia de sepsis temprana y sus tasas de morbi-morbilidad, datos que son similar en la sepsis tardía ya que al tomar la prueba exacta de Fisher encontrando que su valor de significancia es mayor a 0,05 ($p=0,5$) por tanto se estima que no existe asociación o relación entre la presencia de sepsis tardía y sus tasas de morbi-morbilidad en el grupo de estudio. En conclusión, de acuerdo a la prueba exacta de Fisher se puede estimar que no existe relación entre la presencia de sepsis temprana en la cual el microorganismo predominante es el *Staphylococcus aureus* y las tasas de morbi-mortalidad en este grupo de estudio. Mientras que en el perfil microbiológico de la sepsis neonatal tardía se observó que el microorganismo con mayor tendencia fue el *Staphylococcus epidermidis*, sin embargo, de igual manera no existe asociación entre la presencia de la sepsis tardía y las tasas de morbi-mortalidad.

Palabras clave: sepsis neonatal, perfil microbiológico, morbilidad, mortalidad.

ABSTRACT

The following research project aimed to analyze the correlation of the microbiological profile of neonatal sepsis vs. morbidity and mortality at Hospital Carlos Andrade Marín, 2020. The study was observational, descriptive, field, documentary, with a mixed approach, of the cross-sectional cohort. For its execution, a total of 1168 medical records of neonates from 0 to 28 days old were collected, of which a sample of 82 medical records was considered, the diagnosis of early and late neonatal sepsis and the etiological microorganism were confirmed to establish the relationship among these variables, descriptive statistics were applied. The data processing showed that in early sepsis through Fisher's exact test that its significance value is greater than 0.05 ($p = 0.362$); therefore, it is estimated that there is no association or relationship between the presence of early sepsis and its morbidity-mortality rates, data that are similar in late sepsis since when taking Fisher's exact test, finding that its significance value is greater than 0.05 ($p = 0.5$), therefore, it is estimated that there is no association or relationship between the presence of late sepsis and its morbidity and mortality rates in the study group. In conclusion, according to Fisher's exact test, it can be estimated that there is no relationship between the presence of early sepsis in which the predominant microorganism is *Staphylococcus aureus* and the morbidity and mortality rates in this study group. While in the microbiological profile of late neonatal sepsis, it is felt that the organism with the most significant tendency was *Staphylococcus epidermidis*; however, in the same way, there is no association between the presence of late sepsis and morbidity and mortality rates.

Keywords: neonatal sepsis, microbiological profile, morbidity, mortality.



Firmado electrónicamente por:

SONIA
LLAQUELLIN
GRANIZO
LARA

Reviewed by:

Mgs. Sonia Granizo Lara.

English professor.

c.c. 0602088890

CAPITULO I

1. INTRODUCCIÓN

La investigación presentada tiene como objetivo correlacionar el perfil microbiológico en sepsis neonatal vs morbi-mortalidad en el Servicio de Neonatología del Hospital Carlos Andrade Marín, 2020. En grandes series en todo el mundo, se ha informado una incidencia de sepsis neonatal de uno a cinco casos por cada 1000 nacidos vivos, pero las unidades de cuidados intensivos neonatales han informado de 15 a 35 muertes con una tasa de mortalidad del 20% al 60%, que depende, entre otras cosas, sobre el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado.(1)

Este proyecto de investigación tiene el interés de presentar datos reales y estadísticamente significativos a los profesionales del área de neonatología, además de los estudiantes para que puedan tener conocimiento general y desarrollar destrezas, en el perfil de la sepsis neonatal y la morbi-mortalidad, con el fin que los profesionales de la salud puedan desarrollar algoritmos de diagnósticos y tratamiento oportuno.

La metodología se basó en la revisión del registro de las historias clínicas del Hospital Carlos Andrade Marín, los mismos que fueron proporcionados por el personal de estadística, los pacientes neonatológicos que participaron en el estudio fueron seleccionados a través de una muestra intensional no probabilística en base a criterios de inclusión y exclusión, la investigación fue de campo, descriptiva, de carácter documental y observacional.

El principal objetivo de este estudio es analizar la correlación del perfil microbiológico en sepsis neonatal vs morbi-mortalidad. Hospital Carlos Andrade Marín, 2020; estableciendo su morbilidad y mortalidad correlacionado al perfil microbiológico en la sepsis neonatal que se presentar en este grupo de edad.

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El término sepsis neonatal se utiliza para denotar una afección sistémica de origen bacteriano, viral o fúngico que se asocia con cambios hemodinámicos y otras manifestaciones clínicas y conduce a una morbilidad y mortalidad significativas. Tradicionalmente, la definición de sepsis incluye el aislamiento de un patógeno de un fluido corporal normalmente estéril, como sangre o líquido cefalorraquídeo.(2)

Un estudio del Instituto Nacional de Salud Infantil Eunice Kennedy Shriver y La Red de Investigación Neonatal de Desarrollo Humano documentó tasas de sepsis de inicio temprano confirmadas por cultivo entre casi 400.000 nacidos vivos en los centros de la red. La tasa general de sepsis de inicio temprano, definida como un cultivo bacteriano positivo en sangre o líquido cefalorraquídeo a menos de 72 horas de edad, fue de 0,98 infecciones por 1000 nacidos vivos. (3)

Según el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), en Ecuador en el año 2010, la sepsis neonatal fue la sexta causa de morbilidad infantil y la quinta causa de

mortalidad, además de las morbilidades asociadas como la enterocolitis necrotizante o la neumonía.(1)

Los recién nacidos que desarrollan sepsis neonatal tienen factores directamente relacionados con el embarazo y el parto. Estos incluyen edad gestacional, colonización materna del tracto genital y urinario por estreptococos del grupo B, urosepsis materna, ruptura prematura o prolongada de membranas, infección materna periparto, parto traumático o séptico, sexo masculino del recién nacido, bajo peso al nacer y puntaje de Apgar menor de 7 a los cinco minutos, hipotermia del recién nacido y corioamnionitis.(4).

Los microorganismos responsables son *Escherichia coli* en un 21% de los pacientes, esta es la bacteria más frecuente reportada en la literatura como causante de sepsis, este hallazgo es similar al de Giannoni que encontró en los casos de sepsis probada un 22% de aislamientos de *Escherichia coli*, en segundo lugar, se aisló *Candida parapsilosis*, relacionada con la baja edad gestacional de la población estudiada.(5)

Es importante manejar datos estadísticos concretos y enmarcados dentro de la realidad del Hospital Carlos Andrade Marín, para poder abordar correctamente la atención a los pacientes neonatológicos que presentan sepsis neonatal; tomando en cuenta el impacto socioeconómico y académico que representa la sepsis neonatal.

1.3 JUSTIFICACIÓN

La sepsis del recién nacido es una patología común y es significativamente diferente de la sepsis en adultos porque el sistema inmunológico de los recién nacidos se mantiene en desarrollado y, por lo tanto, se denomina inmaduro. Como resultado, el recién nacido es susceptible a infecciones por una amplia variedad de microorganismos oportunistas que pueden causar la muerte o una variedad de enfermedades.

El presente estudio permite determinar el perfil microbiológico de la sepsis neonatal vs. morbi-mortalidad y así brindar información actualizada recopilada de un hospital de tercer nivel con gran afluencia de pacientes como lo es el hospital Carlos Andrade Marín.

Este proyecto representa evidencia de datos actuales de la sepsis neonatal en Ecuador, por lo que representaría un apoyo a las guías de diagnóstico y tratamiento vigentes, debido a que presentaría el contexto de la situación actual en el Ecuador.

Cabe recalcar que debido a la temática del proyecto es posible establecer varios beneficiarios directos por lo primordialmente se debe mencionar a los profesionales de salud especialmente los profesionales especializados en neonatología y obstétrica, ya que este estudio aporta resultados verificables sobre el perfil microbiológico de la sepsis neonatal vs morbi-mortalidad, y por ende brinda pautas claras y actualizadas acerca de diagnóstico y tratamiento de esta patología.

Por último, se debe mencionar como beneficiaron indirectos a los pacientes neonatológicos quienes se verán beneficiados por información clara y veraz acerca de su

patología, por lo cual podrían recibir un tratamiento oportuno, además de la evidencia de la posibilidad de morbilidad y mortalidad que se presenta en la patología y a la que están sujetos.

1.4 OBJETIVOS

1.4. Objetivo general

- Analizar la correlación del perfil microbiológico de la sepsis neonatal vs morbi-mortalidad del Hospital Carlos Andrade Marín, 2020

1.4. Objetivos específicos

- Identificar el perfil microbiológico de la sepsis neonatal del Hospital Carlos Andrade Marín, 2020.
- Establecer las tasas de morbilidad y mortalidad de la sepsis neonatal en los neonatos del Hospital Carlos Andrade Marín, 2020.
- Indicar el perfil microbiano de la sepsis temprana y sepsis tardía, del Hospital Carlos Andrade Marín, 2020.

CAPITULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1. MICROORGANISMOS

Los seres vivos más antiguos y abundantes encontrados son los microorganismos, estos pueden sobrevivir en diferentes ambientes como por ejemplo el suelo, el agua y el aire. Los microorganismos son observables al microscopio y se pueden separar en dos grandes subgrupos: procariotas en los que se encuentran las bacterias, y eucariotas en los que se encuentran hongos, algas y protozoos. Los microorganismos pueden tener diversas organizaciones, en función de su morfología, división celular, adaptación, capacidad metabólica, etc. Por ejemplo, las bacterias se pueden distinguir en cocos, bacilos o espiroquetas, siendo unicelulares o multicelulares, y la mayoría de ellas se reproducen por división. (6)

Los tipos de microorganismos que posee el cuerpo humano son los beneficiosos y los malignos. Los beneficiosos son aquellos que en el organismo previenen el crecimiento de microorganismos patógenos, de modo que mejoran la situación nutricional, logrando un equilibrio en flora intestinal y fortaleciendo el sistema inmunitario. De igual forma, minimiza la exposición a los peligros alimenticios importantes para la prevención y tratamiento de patologías gastrointestinales e infecciones en el organismo, lo que los hace indispensables en nuestro organismo, ya que constituyen una fuente de salud y contribuyen a una mejor calidad de vida. Por otro lado, los microorganismos malignos son aquellos que producen un efecto negativo sobre la salud del ser humano, ya que producen sustancias nocivas llamadas toxinas, y que pueden ocasionar daños o muerte del huésped en el que se encuentran. A estas especies microbianas se le asocian miles de muertes a nivel global, se conocen 9.000 especies de parásitos que pueden atacar las células humanas y, por ende, afectan la salud del organismo. El sitio de preferencia o huésped definitivo para muchos microorganismos es el cuerpo humano pueden sobrevivir en la piel o dentro de él, causando enfermedades y alterando el funcionamiento de este mismo hasta cierto punto, sin embargo, pueden sobrevivir por años en el aparato digestivo, pues es este el lugar donde están más presentes. (6)

2.2. PERFIL MICROBIOLÓGICO

Se denomina perfil microbiológico a la caracterización del tipo de microorganismos sea este; bacterias, virus, hongos, parásitos, que afectan a un tipo de infección específica. (6)

2.2.1. Perfil microbiológico de la sepsis neonatal

La sepsis neonatal de aparición temprana es el término utilizado para describir las infecciones que ocurren en las primeras 72 horas después del nacimiento y que se transmiten verticalmente de madre a hijo a través del canal del parto (7). Los gérmenes aislados en la sepsis neonatal temprana están relacionados con la flora adquirida de la madre al nacer o durante el embarazo (8). Los estreptococos del grupo B, *Escherichia coli*, predominan en los países desarrollados. Si bien la *Klebsiella* y *Staphylococcus*

aureus se notifican con mayor frecuencia en países en desarrollo, también se identifica *Listeria monocytogenes* aunque con menor frecuencia y asociada con enfermedades invasivas en recién nacidos, abortos espontáneos o muerte fetal.(1)

La sepsis neonatal tardía puede ser causada por la entrada sistémica de bacterias ambientales, por ejemplo, a través de un catéter, o por translocación a través del intestino inmaduro (8). Entre los gérmenes gram positivos se detecta principalmente *Staphylococcus epidermidis*, mientras que entre los gérmenes gram negativos *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida sp.*(1)

2.3. SEPSIS NEONATAL

Cuadro clínico caracterizado por signos y síntomas de la reacción sistémica aguda (SIRS), debido a un proceso infeccioso con o sin hemocultivo positivo. Se puede obtener hemocultivos positivos en alrededor del 60% de los casos, por lo que los hemocultivos negativos con presencia de factores de riesgo y clínica compatible no descarta la infección en la etapa neonatal.(7). Sin embargo convencionalmente la presencia de un hemocultivo positivo históricamente constituye el "estándar de oro" para la presencia de sepsis neonatal(8).

2.3.1. Epidemiología

La Organización mundial de la salud (OMS) calcula que en el mundo mueren cerca de cinco millones de neonatos cada año, 94% de estos, nacidos en países en vías de desarrollo. En países pobres el choque séptico se presenta en 100 a 500 casos por cada millón de nacidos vivos. En los últimos 10 años en América Latina, la incidencia de infecciones neonatales causadas por *Escherichia coli* y *klebsiella* han ido en aumento, y se ha relegado al *Streptococcus beta hemolítico* del grupo B a un segundo plano. En la sepsis nosocomial, *Staphylococcus epidermidis* y *Pseudomonas sp.* y *Candida albicans* son los gérmenes predominantes. Datos de la OMS revelan que la sepsis neonatal y meningitis neonatal representan 7.2% de las muertes neonatales en países en vías de desarrollo. Tanto el desarrollo del ataque séptico como el tipo causal del mismo dependen del grado y calidad de colonización previa de las mucosas respiratorias y gastrointestinales del neonato por los diferentes microorganismos (9). En el Ecuador, acorde a los datos del INEC, en el año 2010, la sepsis neonatal ocupó la sexta causa de morbilidad infantil y la quinta causa de mortalidad, sin contar sus problemas asociados como la enterocolitis necrotizante o la neumonía connatal.(1)

2.3.2. Factores riesgo

Factores de riesgo maternos; Los factores de riesgo maternos son aquellos que se activan en función de la condición de la mujer embarazada; el factor de riesgo más frecuente es la rotura prematura de membranas. El riesgo de infección está asociado con un tiempo prolongado de ruptura; más específicamente, un estudio exploró diferentes líneas de tiempo y concluyó que la rotura prematura de membranas con más de 18 horas después de la hospitalización se asoció con un mayor riesgo de sepsis neonatal. El segundo factor de riesgo más asociado al desarrollo de sepsis neonatal se debe a

diversas infecciones maternas durante el embarazo, mencionándose las más frecuentes; infecciones del tracto urinario, vulvovaginitis, corioamnionitis. La fiebre periparto se ha asociado con un mayor riesgo de sepsis neonatal, sin embargo, todavía no hay estudios que lo respalden. (10)

Factores de riesgo neonatales; Se han identificado varios factores de riesgo neonatal, pero los principales son el bajo peso al nacer, la edad gestacional al nacer, un estudio reciente encontró un mayor riesgo para edades gestacionales entre 37 y 42 semanas y más de 42 semanas de evidencia (12). Sin embargo, debido a la susceptibilidad de la piel y las membranas mucosas, la falta de experiencia inmunológica en el útero y las concentraciones precarias de IgG e IgM en bebés prematuros, el nacimiento prematuro en hasta 25 puede estar asociado con sepsis neonatal (11). Otros factores de riesgo relacionados son el déficit inmunológico y/o humoral, asfixia perinatal, sexo masculino, y gemelaridad.(10)

Factores de riesgo ambientales; se denominan factores de riesgos ambientales a todos los procedimientos que se realizan en la atención al recién nacido que exponen lo expongan a los agentes causales de la sepsis neonatal, el más importante es el catéter venoso central ya que el uso de este está asociado a un alto riesgo de sepsis neonatal en base a la duración, cuidado, colonización del eje y colonización de salida del mismo. El segundo más importante es la ventilación mecánica debido a la exposición de la vía aérea a objetos extraños. La nutrición parenteral se presenta con un factor de riesgo considerable así mismo, las alteraciones electrolíticas, por ejemplo, hipofosfatemia, hipopotasemia e hipercalcemia, que pueden ser el resultado del apoyo nutricional, también se asociaron con un aumento en la incidencia de sepsis. El mal lavado manos del personal se ha asociado a un aumento de casos. De forma menos significativa, la cirugía, la duración de la estancia hospitalaria y el uso de fármacos tocolíticos también se identificaron como factores de riesgo.(10)

2.3.3. Etiología

Los microorganismos patógenos responsables de la sepsis neonatal difieren según el país. Los microorganismos patógenos van desde bacterias gram positivas y negativas hasta virus y hongos, siendo las bacterias las que se identifican con mayor frecuencia. Las bacterias más comúnmente implicadas incluyen *Staphylococcus aureus*, *estafilococos coagulasa negativos*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus beta hemolítico* del grupo B, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi* y *Streptococos del grupo B*. Los virus incluyen echovirus, enterovirus, parechovirus, virus coxsackie, adenovirus, virus de la parainfluenza, rinovirus, virus del herpes simple, virus respiratorio sincitial y coronavirus. *Candida albicans* y otras especies de *Candida* son los hongos más comunes asociados con la sepsis neonatal. (12)

2.3.4. Fisiopatología

Gran parte de la susceptibilidad, frecuencia y gravedad de la sepsis en los recién nacidos se debe a las propiedades específicas de la edad del sistema inmunológico, que se explican por diferencias importantes entre la inmunidad en recién nacidos y adultos.

Debido a la inmadurez del sistema inmunológico adaptativo, los mecanismos de defensa en los recién nacidos se basan en el sistema inmunológico innato. Sin embargo, los bebés prematuros con menos de 32 semanas de embarazo también tienen un sistema inmunológico innato inmaduro, lo que los hace aún más susceptibles a los procesos infecciosos. (13)

Según lo descrito por Donoso y colaboradores, en la fisiopatología de la sepsis neonatal se puede diferenciar una serie de eventos que se pueden relatar en cinco fenómenos:

a) Colonización bacteriana y translocación de la barrera epitelial de la mucosa; La mayoría de los casos de bacteriemia son el resultado de las mismas bacterias comensales que colonizan las superficies bióticas o abióticas del paciente; por lo general, la sepsis comienza en las membranas mucosas que cubren el tracto gastrointestinal, el tracto respiratorio y el tracto urogenital. Uno de los eventos fisiopatológicos más importantes necesarios para la colonización es la adherencia de las bacterias a la superficie de la mucosa mediante la expresión de receptores y diversos factores de adherencia.(14)

b) Respuesta inflamatoria; La sepsis bacteriana comienza cuando los componentes microbianos (lipopolisacáridos, glicolípidos, superantígenos, ADN bacteriano, etc.) son identificados por moléculas de reconocimiento (receptores) celulares o solubles como CD14 y cuya activación conduce a la transcripción génica y la consecuente respuesta inmune inflamatoria, que da como resultado la liberación de mediadores endógenos (quimiocinas y citocinas), que están asociados con el desarrollo de disfunción orgánica. Se conoce que muchas citocinas son responsables de regular una amplia variedad de procesos inflamatorios y pueden causar daño tisular directo en altas concentraciones. A lo anterior se suma la propiedad denominada "redundancia funcional", que permite que, en caso de pérdida de función o ausencia de las mismas, sean reemplazadas por otra similar. Dos de las citocinas más importantes en la sepsis son el factor de necrosis tumoral y la interleucina 1; ambos son sinérgicos, promueven la producción de citocinas inflamatorias y antiinflamatorias; estimulan la producción de óxido nítrico, que conlleva a la vasodilatación; aumentan la expresión de moléculas de adhesión derivadas del endotelio intercelular y vascular, lo que facilita la adhesión y la diapédesis leucocitaria hacia el sitio de infección, e induce estados protrombóticos y antifibrinolíticos, propios de la sepsis. En el choque séptico, esta respuesta es excesiva, lo que conlleva al daño endotelial y aumento de la permeabilidad vascular, depresión miocárdica y colapso cardiovascular, que eventualmente puede terminar en falla orgánica múltiple y muerte.(14)

c) Choque e hipoxia tisular: el choque es una condición de naturaleza aguda donde existe una insuficiente entrega de oxígeno para cumplir los requerimientos metabólicos tisulares, lo que ocasiona un desbalance entre aporte y demanda (disoxia); su principal característica patogénica es el shunt en el transporte de oxígeno a los tejidos ocasionado por la existencia de unidades microcirculatorias débiles que desencadenan disoxia regional. Actualmente, se identifican tres mecanismos como causantes de la hipoxia celular: a) falla macrocirculatoria, b) falla microcirculatoria y c) falla mitocondrial o

hipoxia citopática, siendo esta última reconocida como la alteración central en el desarrollo de disfunción orgánica.(14)

d) Disfunción mitocondrial; Se sabe que, en pacientes con sepsis sin muerte celular, pese al aumento de pO₂ en los tejidos, el consumo de oxígeno permanece bajo, lo que podría sugerir que en la sepsis el oxígeno permanece disponible pero no se usa. Varios mecanismos actúan en esta disfunción mitocondrial, incluida la inhibición o daño directo a las mitocondrias por mediadores inflamatorios como el óxido nítrico y sus metabolitos, el agotamiento de los sistemas de defensa antioxidantes como el glutatión, cambios hormonales, regulación de genes que codifican proteínas mitocondriales; todo esto conduce a una reducción de la producción de energía.(14)

e) Hibernación celular como causa de falla multiorgánica; un suministro insuficiente de oxígeno provoca hipoxia tisular y su uso alterado, disoxia tisular; los dos mecanismos conllevan a una disminución en la producción de ATP intracelular, lo que resulta en la pérdida de la integridad celular y la insuficiencia orgánica específica, que en última instancia puede conducir a la muerte celular. La célula, para reducir el gasto total de ATP, lo utiliza solo en procesos esenciales, manteniendo un balance positivo de ATP; este es un estado de hibernación. Por lo tanto, la falla multiorgánica puede potencialmente verse como una respuesta protectora adaptativa que previene la muerte celular; por lo que, una vez que la infección esté controlada, se restablecerá la homeostasis y la producción de ATP.(14)

2.3.5. Hallazgos clínicos

Teniendo en cuenta los hallazgos relativamente sutiles observados durante la evaluación clínica, los recién nacidos tienen un riesgo significativo de retraso en el reconocimiento de la sepsis hasta que se desarrollen hallazgos clínicos más llamativos y anomalías de los signos vitales. En la sepsis neonatal de inicio temprano, pueden tener antecedentes de sufrimiento fetal, incluida la taquicardia fetal en el período periparto. Poco después del parto, puede haber otros indicios clínicos, como líquido amniótico teñido de meconio y puntuaciones de Apgar bajas en la evaluación neonatal inicial. Mientras que en la sepsis de inicio tardío el cuidador puede dar antecedentes de intolerancia alimentaria, irritabilidad, somnolencia excesiva o "simplemente no se ve bien". En ambos casos los trastornos de los signos vitales incluyen tanto hipotermia como fiebre. La fiebre es más común en los bebés nacidos a término, mientras que los bebés prematuros muestran hipotermia con mayor frecuencia. Puede haber taquicardia o bradicardia, signos de mala perfusión que incluyen extremidades frías y pálidas y pulso filiforme rápido. Los síntomas y signos respiratorios son comunes en la sepsis neonatal, que incluyen gruñidos, aleteo nasal, uso de los músculos accesorios de la respiración, cianosis y episodios de apnea. Los signos y síntomas neurológicos incluyen letargo, convulsiones, respiración irregular, llanto agudo, hipotonía, reflejos tendinosos profundos hipoactivos y reflejos primitivos anormales. Los signos gastrointestinales incluyen disminución de la alimentación, vómitos, diarrea, ictericia, distensión abdominal y hepatoesplenomegalia. Los hallazgos cutáneos incluyen petequias, impétigo, celulitis y abscesos. La acidosis metabólica subyacente secundaria a una mala

perfusión puede manifestarse como taquipnea y dificultad respiratoria en ausencia de infección del tracto respiratorio.(12)

2.3.6. Diagnóstico

El estándar de oro que constituye el diagnóstico de sepsis neonatal es mediante el hemocultivo. Sin embargo, varias causas, tales como los volúmenes pequeños de sangre obtenidos de los recién nacidos, la manifestación de bacteriemia baja o intermitente, así como el antecedente de la exposición materna a los antimicrobianos durante el trabajo de parto, pueden provocar que la confirmación de la sepsis en un recién nacido se considere como un desafío diagnóstico. Dado que el diagnóstico clínico de infección en un recién nacido no es confiable y que la terapia antimicrobiana empírica puede conllevar la resistencia a los antibióticos, existe la necesidad de una herramienta de diagnóstico confiable y sensible para el diagnóstico preciso de la sepsis neonatal temprana y tardía. .(15)

El diagnóstico con un tiempo de respuesta más rápido no solo mejoraría la vigilancia en todos los entornos, sino que también facilitarían la gestión oportuna. Por lo cual se han establecidos varios parámetros.

Se han estudiado varios biomarcadores para el diagnóstico de la sepsis neonatal que facilitan el diagnóstico temprano de la sepsis neonatal, incluso antes del inicio de las manifestaciones clínicas, de tal manera que se pueda iniciar el tratamiento temprano de la sepsis y se pueda manejar adecuadamente al neonato. El biomarcador ideal para el diagnóstico temprano de la sepsis neonatal debería contar con varias características, sin embargo, ninguno de los marcadores actuales cumple todas las características necesitadas.(13)

Proteína C reactiva (CRP); es uno de los biomarcadores más estudiados, el valor normal tolerado para un rango significativo de PCR es > 6 mg/l, una de sus características es su disponibilidad y además de ser unas de las pruebas más usadas en el diagnóstico de sepsis neonatal, la misma que es una proteína pentamérica en estructura y es una proteína reactante de fase aguda. El origen de la PCR son los hepatocitos y su producción se da por los estímulos de las citocinas, la vida media aproximada de la PCR es puede ser de 24 a 48 horas y puede demorarse entre 10 y 12 horas para que aumente su nivel, por lo que no es viable para el diagnóstico temprano de sepsis neonatal debido a su baja sensibilidad. Se ha demostrado que la medición de la PCR en serie de 24 a 48 horas después del inicio de las manifestaciones clínicas aumenta su sensibilidad para el diagnóstico de sepsis neonatal, y la PCR en serie también se usa para contralar la respuesta al tratamiento con antibióticos. La PCR normal en serie es un fuerte indicador de la ausencia de sepsis neonatal (VPN del 99%) y ser una pauta para suspender los antibióticos. Se han determinado varias afecciones en las que se ha informado un falso aumento en el nivel de PCR, como síndrome de aspiración de meconio, transición tardía después del nacimiento, hemólisis, daño tisular, cirugía, exposición prematura del bebé a glucocorticoides, fiebre materna durante el parto, ruptura prolongada de membranas, parto estresante o sufrimiento fetal, parto prolongado, asfixia o shock perinatal, administración de surfactante, hemorragia intraventricular y neumotórax, lo que lo

convierte en un biomarcador inespecífico para el diagnóstico de sepsis neonatal. En un metaanálisis publicado recientemente que incluyó 37 estudios mostró que la PCR tiene una gran variabilidad en la sensibilidad (30-80%) pero mostró una mayor especificidad (83-100%) al inicio de los síntomas. Hubo una tendencia hacia una mayor sensibilidad y especificidad a las 24 y 48 h, respectivamente.(13)

Proteína C reactiva altamente sensible (PCR-hs); es más sensible que la PCR convencional para el diagnóstico preciso de la sepsis neonatal. El ensayo de PCR-hs tiene un valor de corte más bajo que los ensayos de PCR convencionales, con un valor de PCR-hs <1 mg/l que tiene mejor sensibilidad para la infección neonatal. En este estudio, el valor de PCR-hs <0,5 mg/l indicó que no había riesgo de infección, el valor de 0,5 a 1 mg / l indicó un riesgo bajo, el valor de 1 a 3 mg/l indicó un riesgo medio y el valor >3 mg/l indicó un riesgo alto. riesgo de infección en recién nacidos.(13)

Procalcitonina (PCT); es una proteína reactante de fase aguda y es una prohormona peptídica de la calcitonina. Los niveles de PCT no se ven afectados por los niveles de calcitonina y la fuente de PCT son los macrófagos y los hepatocitos. Se ha demostrado que la PCT está asociada con la inmunomodulación y la respuesta vascular asociada con el síndrome de SIRS, especialmente causado por una infección bacteriana sistémica. Hay un rápido aumento en el nivel de PCT dentro de las 2-4 horas de la exposición a la endotoxina bacteriana y los niveles máximos se alcanzan a las 6- 8 horas y permanecen elevados durante las siguientes 24 horas. La vida media de la PCT es de 24 a 30 horas. El rápido aumento de la PCT con la aparición de la sepsis bacteriana lo convierte en un buen marcador para el diagnóstico temprano de la sepsis neonatal en comparación con la PCR. Otra ventaja añadida es que el aumento del nivel de PCT en la sepsis bacteriana no se ve afectado por la edad gestacional del neonato, pero un estudio publicado recientemente mostró que los niveles de PCT de referencia de los lactantes con edad gestacional 32 semanas se vieron afectados por la edad posnatal, por lo que se necesita una interpretación cautelosa en estos recién nacidos en edad gestacional. Los niveles séricos de PCT aumentan significativamente durante la infección bacteriana sistémica temprana y tardía, y la enterocolitis necrotizante. Chiesa y col. demostraron que, en el diagnóstico de la sepsis neonatal temprana, la PCT tenía una sensibilidad del 92%, una especificidad del 97%, un VPP del 94% y un VPN del 96%. La PCT en sus concentraciones séricas siguen siendo elevadas en comparación con otros biomarcadores de la sepsis como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y la IL-6, lo que hace que la PCT sea más útil para predecir la gravedad de la infección y la respuesta al tratamiento. Kordek y col. comparó la utilidad clínica de las concentraciones de PCT en sangre en el diagnóstico y seguimiento terapéutico de la sepsis neonatal nosocomial y mostró que la PCT tenía una mejor sensibilidad, especificidad, VPP y VPN en comparación con la PCR y el recuento de leucocitos.(13)

Interleucina 6 (IL-6); Durante la fase aguda de una infección, los linfocitos B y T producen IL-6 y la otra fuente de IL-6 son los monocitos, las células endoteliales y los fibroblastos. Esta IL-6 induce a las células hepáticas a producir reactantes de fase aguda como la PCR. La ventaja de usar IL-6 como marcador de sepsis es que hay un rápido

aumento de su concentración después del inicio de la bacteriemia, incluso antes del aumento del nivel de PCR. La desventaja de la IL-6 es que tiene una vida media muy corta y su nivel se normaliza en las 24 horas siguientes al inicio de los antimicrobianos, por lo que la IL-6 tiene una ventana de oportunidad estrecha. Los valores de IL-6 del cordón umbilical se elevan en los recién nacidos con sepsis neonatal de inicio temprano. Los niveles de IL-6 en sangre del cordón umbilical utilizados para predecir la sepsis neonatal han mostrado una sensibilidad del 87-100% y un VPN del 93-100%. Los estudios han demostrado que cuando se utiliza IL-6 como biomarcador de fase temprana, tiene mejor sensibilidad y VPN en comparación con la PCR.(13)

La identificación de la sepsis a través del perfil de expresión génica; Las pruebas basadas en microarrays de expresión génica se han evaluado en varios estudios neonatales. Han demostrado alta sensibilidad (95%) y especificidad (60%), que podría usarse para reducir el uso inadecuado de antimicrobianos. Se ha demostrado en estudios pediátricos que la evaluación del perfil de expresión génica predice la sepsis, y se han identificado fenotipos clínicamente relevantes dentro de las subclases de choque séptico pediátrico. La represión de genes correspondientes a la biología relacionada con el zinc se ha relacionado con pacientes con shock séptico. Aunque se ha desarrollado un método de clasificación basado en la expresión génica que podría usarse potencialmente para tomar decisiones terapéuticas en el entorno clínico, todavía no se ha utilizado de forma prospectiva en el entorno neonatal.(15)

El diagnóstico molecular resulta prometedor debido a que proporcionan resultados más rápidos y sensibles, especialmente porque los ensayos moleculares pueden terminarse en menos de 12 horas y resultan beneficiosos en centros de salud en los cuales se utiliza pretratamiento antimicrobiano, además en casos de bacteriemia de baja densidad y sepsis con cultivo negativo. De las diferentes maneras de amplificación estudiados, se ha evidenciado que tanto la PCR convencional de amplio rango como la PCR en tiempo real proporcionan una mayor sensibilidad y especificidad diagnósticas, sin embargo, aún no se ha ampliado el estudio de otros métodos.(15)

2.3.7. Tratamiento y manejo

Atención de apoyo; el tratamiento oportuno de la sospecha de sepsis es importante, ya que la demora en el reconocimiento y el tratamiento puede provocar una morbilidad grave o la muerte. El tratamiento de apoyo puede incluir asistencia respiratoria no invasiva con oxígeno de cánula nasal, presión positiva continua nasal o terapia de oxígeno con cánula nasal de alto flujo humidificada y calentada. Es posible que se requiera ventilación mecánica en casos que no responden o con acidosis respiratoria grave.(16)

Es posible que se requieran líquidos por vía intravenosa y alimentación a través de una sonda nasogástrica en bebés con dificultad respiratoria significativa. Se debe controlar la glucosa en sangre y corregir las anomalías con prontitud. Los casos graves con shock e hipotensión deben tratarse de inmediato mediante soporte de volumen con cristaloides e inotrópicos.(16)

El tratamiento antimicrobiano de las infecciones neonatales se divide en dos como el tratamiento de patógenos sospechosos (empíricos) o conocidos (definitivos). El hecho de que los síntomas aparezcan de forma temprana o tardía y la infección sea intrahospitalaria o extrahospitalaria afecta la selección de antimicrobianos. Aunque es importante tomar muestras de cultivo adecuadas antes de iniciar la antibioterapia, esto no debería retrasar el inicio del tratamiento.(17)

Tratamiento empírico; El tratamiento empírico de las infecciones bacterianas de aparición temprana debe incluir ampicilina y un antibiótico aminoglucósido. Las pruebas de función renal deben evaluarse al comienzo del tratamiento. El uso de cefalosporinas de tercera y cuarta generación solo debe agregarse al tratamiento en caso de sospecha de meningitis gram negativa. Ampicilina + gentamicina es sinérgica en el tratamiento de infecciones que surgen de *Streptococcus beta hemolítico* del grupo B y *Listeria monocytogenes*, pero las cefalosporinas no son efectivas contra *Listeria monocytogenes*. El tratamiento empírico de la sepsis neonatal de aparición tardía suele incluir vancomicina y un grupo de antibióticos aminoglucósidos, eficaces para estafilococos coagulasa negativos, *Staphylococcus aureus* y microorganismos gram negativos. No obstante, similar a lo ocurre en la sepsis de inicio temprano, si se sospecha meningitis por gram negativos, se debe estudiar la posibilidad de sumar una cefalosporina de tercera generación. El uso de antibióticos del grupo de los carbapenémicos puede ser una opción considerando los niveles de resistencia local o si el paciente ha usado previamente un antibiótico de cefalosporina de tercera generación. El uso de piperacilina + tazobactam y ampicilina + sulbactam está aumentando gradualmente en el tratamiento de las infecciones que ocurren durante la hospitalización en la unidad de cuidados intensivos neonatales; sin embargo, la penetración de tazobactam en el sistema nervioso central no es confiable y no debe usarse para tratar la meningitis. Se debe iniciar un tratamiento rápido y agresivo cuando se sospeche de infecciones fúngicas, como candidiasis, aspergilosis y cigomicosis. La terapia antimicótica empírica con desoxicolato de anfotericina B se puede considerar en bebés de alto riesgo con factores de riesgo de candidiasis invasiva. El tratamiento debe continuarse durante 7 a 10 días en el diagnóstico de sepsis clínica. Se monitorea el estado clínico del bebé, los exámenes de laboratorio y la respuesta al tratamiento. La mejora de los hallazgos clínicos en las primeras 24-48 horas desde el inicio del tratamiento, la normalización del nivel de PCR, y el recuento de glóbulos blancos en 48-72 horas indica que se recibe una respuesta adecuada. A menudo es difícil determinar un período de tratamiento antibiótico apropiado para la sospecha de sepsis cuando los cultivos son negativos. La práctica estándar en los bebés que están bien y no tienen evidencia clínica o hematológica de infección es suspender la antibioterapia si no hay crecimiento del cultivo después de 48 horas.(17)

Tratamiento orientado a patógenos; una vez que se han identificado los patógenos, el tratamiento debe reorganizarse según el tipo y la sensibilidad. Al observar los regímenes de tratamiento, en bebés con bacteriemia y sepsis que surgen de *Streptococcus beta hemolítico* del grupo B, la gentamicina se usa a menudo en combinación con ampicilina o penicilina, pero no hay datos suficientes para sugerir que la adición de

aminoglucósidos mejora el resultado. Sin embargo, es una práctica común usar una combinación de estos dos medicamentos en los primeros días de tratamiento y luego continuar el tratamiento solo con ampicilina o penicilina. Aunque la ampicilina sola es suficiente en el tratamiento de *Listeria monocytogenesis*, los aminoglucósidos muestran efectos sinérgicos. El tratamiento de enterococos debe darse con un antibiótico que incluya penicilina y se pueden agregar al tratamiento aminoglucósidos si se presenta el efecto sinérgico. La terapia con aminoglucósidos puede interrumpirse cuando los cultivos resultan estériles. Las infecciones por enterococos resistentes a la ampicilina pueden tratarse con vancomicina sin la adición de aminoglucósidos. En las infecciones por *Staphylococcus aureus* la vancomicina se usa para el tratamiento hasta que se concluye el perfil de susceptibilidad, mientras que se continúa en pacientes con *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Si se detecta *Staphylococcus aureus* meticilina sensible, la cefazolina se puede usar como tratamiento alternativo en afecciones distintas de las infecciones del sistema nervioso central y la endocarditis. Las infecciones por *Staphylococcus coagulasa positiva* requieren tratamiento con vancomicina. La ampicilina o un aminoglucósido es recomendable para el tratamiento de infecciones bacterianas entéricas gram negativas. Sin embargo, si se sospecha meningitis, se deben usar cefalosporinas de tercera o cuarta generación o carbapenem. El fluconazol se puede usar como una terapia alternativa en el tratamiento de pacientes con infecciones fúngicas sensibles y pacientes sin profilaxis administrada. La duración del tratamiento está determinada por el sitio de infección y la respuesta clínica del paciente. La bacteriemia sin foco de infección generalmente se trata durante 7 a 10 días. Pese a los escasos estudios controlados aleatorios sobre períodos de antibioterapia en bebés prematuros con muy bajo peso al nacer, la duración de la antibioterapia se puede extender hasta el día 10-14 en bebés menores de 32 semanas de gestación.(17)

2.4. MORBI-MORTALIDAD DE LA SEPSIS NEONATAL

La mortalidad neonatal es el principal componente de la mortalidad infantil; en el año 2016 el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) reportó 2.600.000 defunciones en recién nacidos, lo que representa el 46% de todos los fallecidos menores de un año. La tendencia mundial de la mortalidad neonatal en las últimas décadas es a la baja, lográndose una disminución del 37% en los últimos 30 años; en Latinoamérica la cifra es de 9,28 muertes por cada 1000 nacidos vivos. Las principales causas de mortalidad neonatal son la prematuridad, asfixia y sepsis neonatal. La infección neonatal es grave problema de salud pública, siendo principal causa de complicaciones y fallecimientos en las unidades neonatales. (5)

CAPITULO III

3. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

3.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

Este estudio fue de tipo observacional, descriptivo, de campo, documental. Las variables descritas en este estudio fueron observadas y registradas en un instrumento que proporcione el muestreo de datos y establece la asociación o independencia entre las principales variables de estudio.

3.2. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Este proyecto de investigación se enfocó en un diseño de enfoque mixto, de cohorte transversal, se estimó un marco de referencia documental el cual planteó la base conceptual del problema de investigación y sus interpretaciones teóricas, de manera inductiva para entender y explicarlo se planteó una hipótesis la cual fue contrastada, además de los resultados como producto de la aplicación de instrumentos válidos.

3.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población estuvo constituida por recién nacidos de 0 a 28 días que estuvieron hospitalizados en el servicio de neonatología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín durante el año 2020 con un total de 1168 historias clínicas.

3.4. MUESTRA

La muestra estuvo conformada por 82 pacientes recién nacidos que se obtuvieron a partir de la población de estudio, para lo cual se empleó criterios de inclusión y exclusión para su selección, por tanto, la muestra corresponde al tipo intensional no probabilístico.

3.4.1 Criterios de inclusión

Historias clínicas de recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal.

Historias clínicas de recién nacidos de 0 a 28 días.

3.4.2 Criterios de exclusión

Historias clínicas sin diagnóstico completo.

Historias clínicas de nacidos con más de 28 días.

3.5. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS

La técnica de recolección de datos que se aplicó fue observación y como instrumento la lista de cotejo de historias clínicas.

Se aplicó la estadística descriptiva debido a que se recopiló, ordenó, desarrolló y resumió los datos recolectados de las historias clínicas de los pacientes de 0 a 28 días de Hospital de Especialidad Carlos Andrade Marín, para su procesamiento en el programa estadístico SPSS.

3.6. CUESTIONES ÉTICAS

Este estudio se desarrolló acorde la técnica de la observación y no incluyó la intervención en grupos vulnerables, ni manipulación de tejidos humanos, ya que se utilizaron historias clínicas facilitadas por el servicio de neonatología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín.

CAPITULO IV

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 RESULTADOS

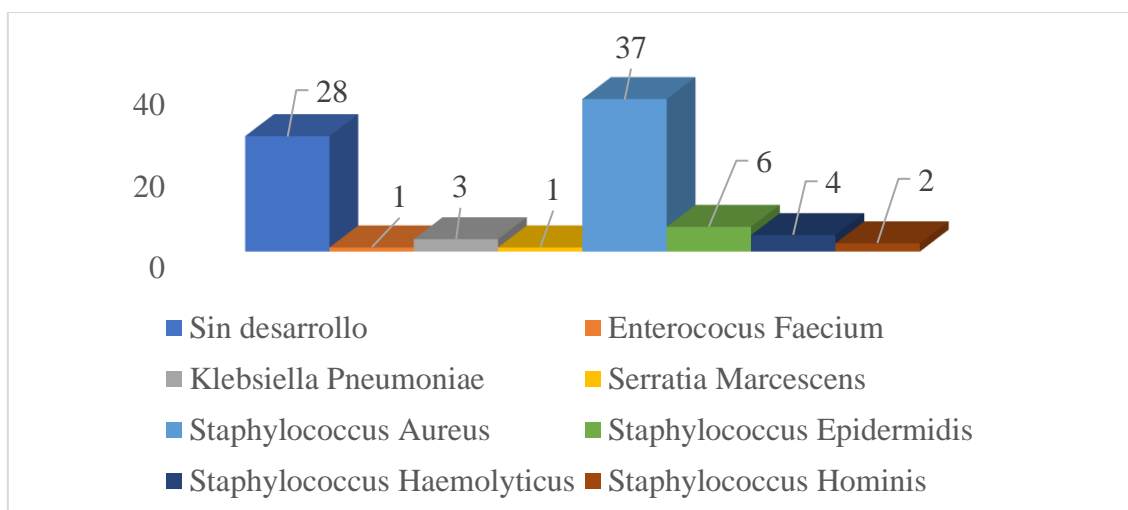
Tabla Nro. 1. Microorganismos del perfil microbiológico de la población de estudio

Microorganismos	F	%
<i>Sin desarrollo</i>	28	34,1
<i>Enterococcus Faecium</i>	1	1,2
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	3	3,7
<i>Serratia Marcescens</i>	1	1,2
<i>Staphylococcus Aureus</i>	37	45,1
<i>Staphylococcus Epidermidis</i>	6	7,3
<i>Staphylococcus Haemolyticus</i>	4	4,9
<i>Staphylococcus Hominis</i>	2	2,4
Total	82	100

Elaborado por: María Fernando Chacha

Fuente: Historias clínicas del servicio de neonatología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín durante el año 2020

Gráfico Nro. 1. Microorganismos del perfil microbiológico de la población de estudio



Elaborado por: María Fernando Chacha

Fuente: Historias clínicas del servicio de neonatología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín durante el año 2020

Análisis: El principal microorganismo aislado en 37 de los hemocultivos fue el *Staphylococcus aureus* lo cual corresponde al 45,1% del estudio como el de mayor frecuencia; no obstante, se observa que en 28 de los hemocultivos que representa el 34,1%, no se pudo aislar ningún microorganismo.

Morbilidad

$$\text{Morbilidad} = \frac{\text{Nro. de enfermos de sepsis neonatal en el 2020 en el HCAM}}{\text{Población total de neonatos en el HCAM en el 2020}}$$

$$\text{Morbilidad} = \frac{82}{1168} \times 1000 = 70,20$$

Mortalidad

$$\text{Mortalidad} = \frac{\text{Nro. de fallecidos de sepsis neonatal en el 2020 en el HCAM}}{\text{Población total de neonatos en el HCAM en el 2020}}$$

$$\text{Mortalidad} = \frac{17}{1168} \times 1000 = 14,55$$

Análisis: En el hospital Carlos Andrade Marín se observa una morbilidad de sepsis neonatal de 70,20 casos por cada 1000 neonatos, mientras que, la mortalidad se da en 14,55 por cada 1000 neonatos en esta casa de salud.

Tabla Nro. 2. Casos de sepsis temprana y tardía en relación al perfil microbiológico

Microorganismo	Tipo de sepsis				Total	%
	Sepsis temprana	%	Sepsis tardía	%		
<i>Negativo</i>	22	27%	6	7%	28	34%
<i>Enterococcus faecium</i>	0	0%	1	1%	1	1%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0%	3	4%	3	4%
<i>Serratia marcescens</i>	0	0%	1	1%	1	1%
<i>Staphylococcus aureus</i>	34	41%	3	4%	37	45%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1%	5	6%	6	7%
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0	0%	4	5%	4	5%
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	1%	1	1%	2	2%
Total	58	71%	24	29%	82	100%

Elaborado por: María Fernando Chacha

Fuente: Historias clínicas del servicio de neonatología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín durante el año 2020

Análisis: En la sepsis temprana se puede observar el predominio del *Staphylococcus aureus*, sin embargo, en la sepsis tardía se observa al *Staphylococcus epidermidis* como el principal agente causal, se observa además un porcentaje importante de hemocultivos sin desarrollo.

Tabla Nro. 3. Sepsis neonatal temprana y perfil microbiológico

Microorganismo	Sepsis temprana	%
<i>Negativo</i>	22	38%
<i>Enterococcus faecium</i>	0	0%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0%
<i>Serratia marcescens</i>	0	0%
<i>Staphylococcus aureus</i>	34	59%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	2%
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0	0%
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	2%
Total	58	100%

Elaborado por: María Fernando Chacha

Fuente: Historias clínicas del servicio de neonatología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín durante el año 2020

Análisis: El *Staphylococcus aureus* es el agente causal del 59% de casos de sepsis neonatal temprana, no obstante, no se pudo determinar el agente responsable en el 38% de casos.

Tabla Nro. 4. Sepsis neonatal tardía y perfil microbiológico

Microorganismo	Sepsis tardía	%
<i>Negativo</i>	6	25%
<i>Enterococcus faecium</i>	1	4%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	13%
<i>Serratia marcescens</i>	1	4%
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	13%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5	21%
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	4	17%
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	4%
Total	24	100%

Elaborado por: María Fernando Chacha

Fuente: Historias clínicas del servicio de neonatología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín durante el año 2020

Análisis: En el 21% de casos de sepsis neonatal tardía se aisló al *Staphylococcus epidermidis*, seguido del *Staphylococcus haemolyticus* que representa el 17% del total, sin embargo, el 25% de los neonatos no se pudo aislar el microorganismo responsable.

Significancia estadística

En relación con el perfil microbiológico de la sepsis neonatal se determinó que el microorganismo correspondiente al *Staphylococcus aureus*, está presente en un 41% de la población de estudio y la sepsis temprana como se muestra en la tabla Nro. 5.

Tabla Nro. 5. Sepsis temprana y su frecuencia de mortalidad

Sepsis temprana	Frecuencia Mortalidad	Frecuencia Morbilidad	Total
Ausencia	1	2	3
Presencia	4	30	34
Total	5	32	37

A partir de este análisis se estimó la relación o asociación entre la frecuencia de mortalidad y morbilidad con respecto a su valor de significancia ($p < 0,05$) como se muestra en la tabla Nro. 6.

Tabla Nro. 6. Análisis de asociación o relación

	Valor	G1	Pruebas de chi-cuadrado		Significación exacta (unilateral)
			Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	
Chi-cuadrado de Pearson	1,097 ^a	1	0,295		
Corrección de continuidad b	0,028	1	0,868		
Razón de verosimilitud	0,857	1	0,355		
Prueba exacta de Fisher				0,362	0,362
Asociación lineal por lineal	1,068	1	0,301		
N de casos válidos	37				

a 3 casillas (75,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,41.

b Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Al tener mayor número de casilleros con valores esperados mayor a 5, se toma la prueba exacta de Fisher encontrando que su valor de significancia es mayor a 0,05 ($p = 0,362$) por tanto se estima que no existe asociación o relación entre la presencia de sepsis temprana y sus tasas de morbi-morbilidad en el grupo de estudio, además se corrobora que existe correlación muy baja ($R = 0,172$) entre los indicadores de estimación de la sepsis temprana, el perfil microbiológico determinado como el de mayor tendencia como la morbilidad y mortalidad (Tabla Nro. 7).

Tabla Nro. 7. Correlaciones de sepsis temprana y frecuencia de morbi-mortalidad

		Valor	Error estándar asintótico ^a	T aproximada ^b	Significación aproximada
Intervalo por intervalo	R de Pearson	0,172	0,221	1,034	,308c
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	0,172	0,221	1,034	,308c
N de casos válidos		37			

a No se presupone la hipótesis nula.

b Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.

c Se basa en aproximación normal.

En lo que refiere al perfil microbiológico de la sepsis neonatal tardía se determinó que el microorganismo de mayor tendencia fue el *Staphylococcus epidermidis*, presente en un 29% de los casos con esta afección como se muestra en la tabla Nro. 8.

Tabla Nro. 8. Sepsis tardía y su frecuencia de mortalidad

Sepsis temprana	Frecuencia Mortalidad	Frecuencia Morbilidad	Total
Ausencia	2	0	2
Presencia	1	3	4
Total	3	3	6

A partir de este análisis se estimó la relación o asociación entre la frecuencia de mortalidad y morbilidad con respecto a su valor de significancia ($p < 0,05$) como se muestra en la tabla Nro. 9.

Tabla Nro. 9. Análisis de asociación o relación

	Valor	Gl	Pruebas de chi-cuadrado		
			Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,200 ^a	1	0,273		
Corrección de continuidad	0	1	1		
Razón de verosimilitud	1,588	1	0,208		
Prueba exacta de Fisher				1	0,5
Asociación lineal por lineal	1	1	0,317		
N de casos válidos	6				

a 4 casillas (100,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,50.

b Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Al tener mayor número de casilleros con valores esperados mayor a 5, se toma la prueba exacta de Fisher encontrando que su valor de significancia es mayor a 0,05 ($p = 0,5$) por tanto se estima que no existe asociación o relación entre la presencia de sepsis tardía y

sus tasas de morbi-morbilidad en el grupo de estudio, además se corrobora que existe una correlación moderada ($R=0,442$) entre los indicadores de estimación de la sepsis tardía, el perfil microbiológico determinado como el de mayor tendencia como la morbilidad y mortalidad (Tabla Nro. 10).

Tabla Nro. 10. Correlaciones de sepsis tardía y frecuencia de morbi-mortalidad

		Valor	Error estándar asintótico a	T aproximada ^b	Significación aproximada
Intervalo por intervalo	R de Pearson	0,447	0,231	1	,374c
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	0,447	0,231	1	,374c
N de casos válidos		6			

a No se presupone la hipótesis nula.

b Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.

c Se basa en aproximación normal.

4.2 DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró al *Staphylococcus aureus* como el principal microorganismo responsable de la sepsis neonatal en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, lo cual es similar al estudio realizado en el Hospital de Maternidad en Omdurman el mismo microorganismo fue aislado en el 60.9% de hemocultivos (18), no obstante, esto contrasta con el estudio realizado en el Hospital de Caldas en el cual se identificó como principal microorganismo responsable a la *Escherichia coli* en un 20% microorganismo que no fue aislado en este estudio (19).

De manera significativa el 34,1% de los hemocultivos de este estudio no presentó desarrollo, lo cual resulta comparable al estudio realizado en los servicios de neonatología y pediatría del Hospital Nacional de Chiquimula en el cual no se logró aislar ningún microorganismo en su estudio de características microbiológicas de sepsis neonatal(3).

La tasa de morbilidad se pudo establecer en 70.20 por cada 1000 neonatos, lo cual contrasta con el estudio realizado en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el cual se estable una morbilidad de 4.1 por cada 1000 neonatos (19), sin embargo es similar a la tasa de morbilidad del Hospital Docente Gineco-obstétrico de Guanabacoa en el cual la tasa de morbilidad de 74 por cada 1000 neonatos (20). La tasa de mortalidad fue de 14.55 por cada 1000 neonatos lo cual es superior a la tasa de mortalidad de 0,97 por cada 1000 neonatos del Hospital Nacional Arzobispo Loayza (19).

Según la Guía de práctica clínica del ministerio de salud pública el microorganismo más frecuente causal de la sepsis neonatal temprana en los países en vías de desarrollo es el *Staphylococcus aureus* (1), lo cual concuerda en resultados con este estudio, al observar la presencia del microorganismo aislado en el 59% de los casos, sin embargo, el estudio realizado en el Hospital Universitario Gineco-obstétrico “Mariana Grajales” se menciona como principal microorganismo responsable al *Enterococo sp* en el 8,6% de los casos lo cual contraste con este estudio en el que no se aisló este microorganismo (21). Mientras que en la sepsis neonatal tardía se menciona a los gérmenes gram positivos siendo el de mayor frecuencia el *Staphylococcus epidermidis* (1), demostrando similitud respecto a este estudio debido a que también fue observado en un 21% de los hemocultivos, seguido por el *Staphylococcus haemolyticus* en el 17% de los casos.

El perfil microbiológico muestra que el microorganismo con mayor tendencia en un 41% en la sepsis neonatal temprana es el *Staphylococcus aureus*, tal como en el estudio realizado en el Hospital de Maternidad en Omdurman (18), sin embargo al tomar la prueba exacta de Fisher y siendo su valor de significancia en mayor a 0,05 ($p=0,362$) por tanto se estima que no existe relación entre la presencia de sepsis temprana y sus tasas de morbi-morbilidad. Al igual que se muestra en el caso de la sepsis tardía tomando la prueba exacta de Fisher encontrando que su valor de significancia en mayor a 0,05 ($p=0,5$) por lo tanto se estima que no existe relación entre la presencia de sepsis tardía y sus tasas de morbi-morbilidad en el grupo de estudio, siendo en este caso el

microorganismo con mayor tendencia el *Staphylococcus epidermidis* al igual que lo mencionan en el estudio de Dong en el 2018 (22).

CAPITULO V

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 CONCLUSIONES

Se puede concluir que el perfil microbiológico de la sepsis neonatal en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, está representado en primer lugar por el *Staphylococcus aureus* de una manera importante como el principal microorganismo responsable, así mismo se constató que no se pudo aislar al germen responsable de la sepsis neonatal en un número importante (34,1%) de neonatos.

Según los datos recolectados se puede establecer la tasa de morbilidad en 70,20 por cada 1000 neonatos, mientras que la tasa de mortalidad se estableció en 14,55 por cada 1000 neonatos.

Se pudo determinar que el perfil microbiológico de la sepsis neonatal temprana está representado por el *Staphylococcus aureus*, a pesar que el 22% de los neonatos no presentaron valores positivos para ningún microorganismo.

En el caso de la sepsis neonatal tardía fue más frecuentemente aislado los microorganismos gram positivos como el *Staphylococcus epidermidis*, seguido del *Staphylococcus haemolyticus*, lo que daría a entender su relación respecto a la presencia de estos microorganismos y las tasas de morbilidad y mortalidad.

En conclusión, de acuerdo a la prueba exacta de Fisher se puede estimar que no existe relación entre la presencia de sepsis temprana en la cual el microorganismo predominante es el *Staphylococcus aureus* y las tasas de morbi-mortalidad en este grupo de estudio. Mientras que en el perfil microbiológico de la sepsis neonatal tardía se observó que el microorganismo con mayor tendencia fue el *Staphylococcus epidermidis*, sin embargo, en base a la prueba exacta de Fisher no existe asociación entre la presencia de la sepsis tardía y las tasas de morbi-mortalidad.

5.2 RECOMENDACIONES

Siendo el principal microorganismo aislado el *Staphylococcus aureus* en la sepsis neonatal es recomendable que para estudios futuros se realicen investigaciones enfocadas en este microorganismo en particular para determinar su modo de transmisión y los efectos que puede alcanzar el mismo en la salud de los pacientes neonatos de esta importante institución de salud.

Siendo la tasa de morbilidad moderadamente elevadas respecto a otros estudios, se debería hacer estudios interinstitucionales en los cuales se permita conocer la morbilidad de esta patología. Al igual que se necesita revisión a la tasa de mortalidad de esta patología la cual debe ser estudiada con enfoque a mejoras en la atención a esta patología.

Debido a los resultados del perfil microbiológico en los cuales tanto la sepsis neonatal temprana y tardía son causadas por microorganismo gram positivos se debería

investigar acerca de las vías de transmisión, así como actualizar guías de diagnóstico y tratamiento guiados hacia estos microorganismos en específico.

Cabe mencionar que a pesar de en este estudio no se encontró una correlación significativa entre el perfil microbiológico y la morbi-mortalidad de la sepsis neonatal temprana y tardía, lo cual se puede deber a una muestra tomada en un periodo corto, por lo que es importante realizar más estudios con enfoque interinstitucional que proporcione datos significativos a nivel del Ecuador. En los cuales se pueda evidenciar el impacto de los microorganismos patógenos en este grupo poblacional, y en base a los cuales se puedan guiar estrategias manejo integral de esta patología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Salud Pública Ecuador. Sepsis neonatal. Guía de Práctica Clínica. [Internet]. Primera Ed. Quito; 2015. 13–44 p. Available from: <http://salud.gob.ec>
2. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017;390(10104):1770–80.
3. Villeda C. Características microbiológicas de sepsis neonatal. *Rev Cienc Multidiscip CUNORI*. 2020;4(2):1–204.
4. Anaya-Prado R, Valero- Padilla C, Sarralde-Delgado A, Sánchez-González JM, Gil-Villarrea F, Montes-Velázquez L. Sepsis neonatal temprana y factores asociados. *Rev Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2017;55(3):317–23. Available from: <https://www.proquest.com/docview/1892333460/89FAF3D5C9B84198PQ/1>
5. Lopez O, Buriticá H. Letalidad por sepsis neonatal , factores de riesgo y características microbiológicas Lethality by neonatal sepsis , risk factors and microbiological characteristics. *Andes Pediatr*. 2021;92(5).
6. Stiven L, Lizarazo F. Revisión de literatura del perfil microbiológico en las personas y su impacto en la salud durante el periodo 2000-2015. *Rev Salud Areandina* [Internet]. 2015;6(1):95–126. Available from: <https://revia.areandina.edu.co/index.php/Nn/article/view/1361>
7. Paraguay M de SP y BS. Manual de Atención Neonatal [Internet]. Segunda Ed. Asuncion; 2016. 346–352 p. Available from: <https://www.mspps.gov.py/dependencias/portal/adjunto/9fac93-MANUALDEATENCINNEONATAL.AUTORIZADOMSPBSRESOLUCINMINISTERIALSGN816.pdf>
8. Wynn JL. Defining neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(2):135–40.
9. Gutierrez J et al. Manual de Neonatología. México: Universidad de Guadalajara. Segunda Ed. Guadalajara; 2019. 304–309 p.
10. Araújo BC, Guimarães H. Risk factors for neonatal sepsis: an overview. *J Pediatr Neonatal Individ Med*. 2020;9(2):1–15.
11. Méndez AMC, Milian O de la CA, Guerra JF, Martínez YP, Kochetkova AD, Clemades EAK. Factores de riesgo perinatales en la sepsis neonatal. Estudio de tres años. *Acta Médica del Cent* [Internet]. 2018;13(1):20–9. Available from: <http://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/931>
12. Ershad M, Mostafa A, Cruz M Dela, Vearrier D. Neonatal Sepsis. *Curr Emerg Hosp Med Rep*. 2019;7(3):83–90.
13. 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.

14. Sánchez-Garduño J. Procalcitonina y sepsis neonatal: aspectos clínicos y del laboratorio. *Rev Mex Patol Clínica y Med Lab* [Internet]. 2016;63(3):148–54. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2016/pt163f.pdf>
15. Iroh Tam PY, Bendel CM. Diagnostics for neonatal sepsis: Current approaches and future directions. *Pediatr Res* [Internet]. 2017;82(4):574–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/pr.2017.134>
16. Walker O, Kenny CB, Goel N. Neonatal sepsis. *Paediatr Child Health (Oxford)* [Internet]. 2019;29(6):263–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.paed.2019.03.003>
17. Bulbul A. Review Neonatal Sepsis. *Med Bull Sisli Etfal Hosp.* 2020;54(2):142–58.
18. Abdelaziz M, Hamadalnil Y, Hashim O, Bashir T, Mahjoub ES. Microbiological Profile of Neonatal Sepsis at a Maternity Hospital in Omdurman, Sudan. *Sudan J Med Sci.* 2019;14(1):45.
19. Alvarado-Gamarra G, Alcalá-Marcos KM, Abarca-Alfaro DM, Bao-Castro V. Microbiological and therapeutic characteristics of confirmed neonatal sepsis at a hospital in lima, peru. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2016;33(1):74–82.
20. López IB, Aloson RM, González M, Campo A, Amador R. Repercusión de la sepsis neonatal tardía en la morbilidad y mortalidad Mortality. *Rev Cuba Obstet y Ginecol.* 2018;44(1):1–9.
21. Milián A, de la Caridad O, Clemades Méndez AM, Faure Guerra J, Pérez Martínez Y, García Benavides N, et al. Sepsis neonatal de inicio precoz en una unidad de cuidados neonatales: gérmenes asociados. *Acta Médica del Cent.* 2019;13(2):151–9.
22. Dong Y, Speer CP, Glaser K. Beyond sepsis: *Staphylococcus epidermidis* is an underestimated but significant contributor to neonatal morbidity. *Virulence* [Internet]. 2018;9(1):621–33. Available from: <https://doi.org/10.1080/21505594.2017.1419117>

