

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Factores de riesgo perinatales en la sepsis neonatal. Estudio de tres años

MSc. Dra. Ana Miriam Clemades Méndez<sup>1</sup>, MSc. Dra. Odalis de la Caridad Aríz Milián<sup>1</sup>, Dra. Judy Faure Guerra<sup>2</sup>, MSc. Dra. Yaquelin Pérez Martínez<sup>3</sup>, MSc. Dra. Anna Darias Kochetkova<sup>1</sup>, Eduardo Augusto Kedisobua Clemades<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Hospital Provincial Ginecoobstétrico “Mariana Grajales”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

<sup>2</sup>Hospital General “Daniel Codorníu Pruna”, Placetas, Villa Clara, Cuba

<sup>3</sup>Hospital Provincial Pediátrico “José Luis Miranda”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

<sup>4</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

## RESUMEN

**Introducción:** las Unidades de Cuidados Neonatales son áreas de atención dinámica que reciben pacientes con disímiles factores de riesgo que predisponen a la sepsis. **Objetivo:** determinar la incidencia de los factores de riesgo perinatales en la aparición de sepsis de inicio precoz en los recién nacidos atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Universitario Ginecoobstétrico “Mariana Grajales” de Villa Clara durante los años 2015 y 2017. **Métodos:** se realizó un estudio analítico de grupos comparativos con elementos de enfoque mixto. La población estudio estuvo conformada por 312 neonatos con factores de riesgo. **Resultados:** predominaron los recién nacidos a término, masculinos y con peso mayor o igual a 2 500 gramos; sin embargo, la prematuridad y el bajo peso tuvieron asociación causal con la sepsis de aparición temprana. Los factores de riesgo estratificados en pacientes con sepsis neonatal temprana fueron, por orden de frecuencia: el tiempo de rotura de membrana mayor de 18 horas, la fiebre intraparto y la corioamnionitis materna. De los 55 neonatos con dos o más factores de riesgo 10 presentaron aislamientos, los gérmenes Gram positivos ocuparon un papel primordial en la génesis de la sepsis de inicio precoz (*Enterococcus* sp. y *Staphylococcus* coagulasa negativo). **Conclusiones:** el tiempo de rotura de membrana mayor de 18 horas fue el factor de riesgo más frecuente y predominaron los gérmenes *Enterococcus* sp. y *Staphylococcus* coagulasa negativo.

**Palabras clave:** sepsis neonatal; factores de riesgo

## ABSTRACT

**Introduction:** Neonatal Care Units are dynamic care areas that receive patients with different risk factors that predispose to sepsis. **Objective:** to determine the incidence of perinatal risk factors in the emergence of early-onset sepsis in newborns treated at the Neonatology Service of the Mariana Grajales Obstetrics and Gynecology Provincial University Hospital, in Villa Clara from 2015 to 2017. **Methods:** an analytical study of comparative groups with elements of mixed approach, was carried out. The study population consisted of 312 neonates with risk factors. **Results:** term newborns, male and weighing more than or equal to 2,500 grams, prevailed; however, prematurity and low weight had a causal association with early onset-sepsis. Risk factors stratified in patients with early neonatal sepsis were, according to frequency order: rupture of membrane prolonged more than 18 hours, intrapartum fever and maternal chorioamnionitis. Of the 55 neonates with two or more risk factors, 10 were isolated, Gram-positive germs played a key role in the genesis of early-onset sepsis (*Enterococcus* sp and *Staphylococcus* coagulase negative). **Conclusions:** rupture of membrane prolonged more than 18 hours was the most frequent risk factor and *Enterococcus* sp and coagulase negative *Staphylococcus* were the predominant germs.

**Key words:** neonatal sepsis; risk factors

## INTRODUCCIÓN

Las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) son áreas de atención dinámica que reciben pacientes con disímiles factores de riesgo que predisponen a la sepsis neonatal (SN).<sup>1</sup> Esta enfermedad representa un desafío para los Servicios de Neonatología de todo el mundo pues, a pesar de los avances en la terapia antimicrobiana, cobra importancia el conocimiento de los factores de riesgo que llevan al desarrollo de una sepsis por su relación con unas altas morbilidad y mortalidad.<sup>2</sup>

La sepsis neonatal se ha definido como un síndrome clínico caracterizado por signos sistémicos de infección, acompañado de bacteriemia en el primer mes de vida.<sup>3</sup> Acomete a recién nacidos a término (RNAT) y a prematuros (RNPT); en este último grupo puede afectarse hasta un 25%.<sup>4</sup>

Es una enfermedad que compromete la vida con una incidencia de uno a 10 por 1 000 nacidos vivos y una mortalidad del 15 al 50%, con una considerable variación según el momento y la localización geográfica.<sup>5</sup> Sus signos clínicos son inespecíficos e indistinguibles de los causados por una variedad de trastornos neonatales no infecciosos como el síndrome de aspiración meconial, la mala adaptación y el síndrome de dificultad respiratoria o las malformaciones cardíacas congénitas que pueden presentarse de forma similar a la sepsis neonatal y, en ocasiones, son indiferenciables clínicamente, lo que hace difícil su detección temprana.<sup>5,6</sup>

La tasa de incidencia de sepsis neonatal en el mundo desarrollado se encuentra entre el 0,6 y el 1,2% de todos los nacidos vivos, pero en el mundo en desarrollo puede alcanzar entre el 20 y el 40%.<sup>7</sup>

En Cuba, a partir de 1995, se registró un incremento de la mortalidad infantil y fue la sepsis neonatal una de las causas principales, superada solo por afecciones perinatales y anomalías congénitas.<sup>8</sup>

Por la importancia de detectar los factores de riesgo obstétricos relacionados con la infección en los recién nacidos se realizó este estudio, con el objetivo de determinar la incidencia de los factores de riesgo perinatales en la aparición de sepsis de inicio precoz (SIP) en los recién nacidos atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Universitario Ginecoobstétrico "Mariana Grajales" durante los años 2015 al 2017.

## MÉTODOS

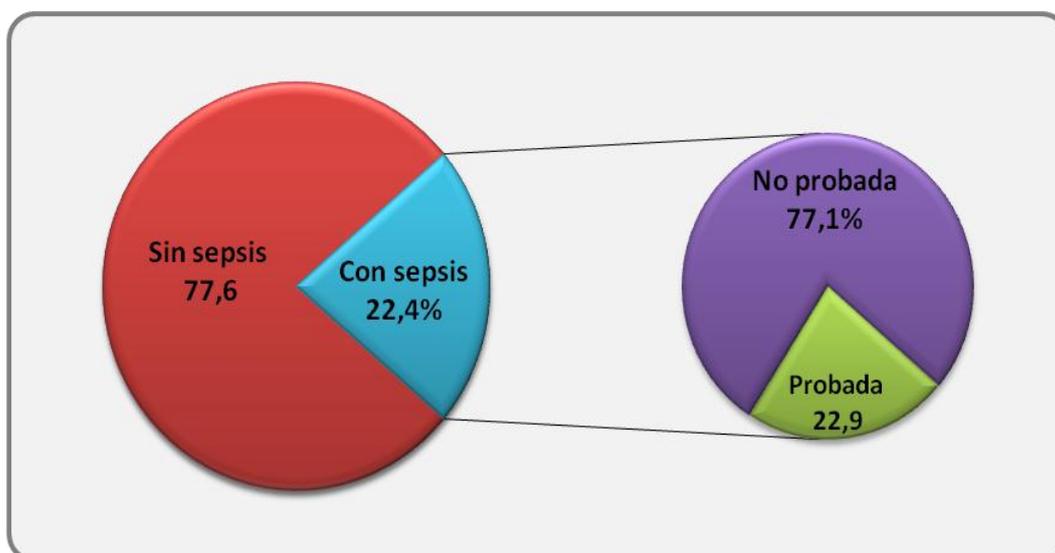
Se realizó un estudio analítico de grupos comparativos con elementos de enfoque mixto en el Servicio de Neonatología del Hospital Universitario Ginecoobstétrico "Mariana Grajales" de la Ciudad de Santa Clara, Provincia de Villa Clara, desde enero de 2015 hasta noviembre de 2017.

La población estudio estuvo conformada por 312 neonatos con factores de riesgo (FR) para sepsis neonatal de inicio precoz nacidos en la institución hospitalaria desde enero de 2015 hasta noviembre de 2017. Como se trabajó con el total de la muestra no se tuvo en cuenta la técnica de muestreo, lo que hizo que la población y la muestra fueran coincidentes. La información obtenida fue procesada a través de una base de datos, se utilizó el software de procesamiento estadístico *Statistical Package of the Social Science* (SPSS versión 21.0) para Windows. Para dar cumplimiento a los objetivos específicos establecidos se realizó el análisis descriptivo de la muestra. Se organizó la información en tablas de frecuencias y de contingencia, en su descripción se utilizaron frecuencias absolutas (número de casos) y frecuencias relativas (por cientos), media, mediana y desviación estándar (DE), así como los coeficientes de correlación de Pearson y de Spearman. En el análisis se utilizaron pruebas no paramétricas como Chi cuadrado ( $\chi^2$ ) para bondad de ajuste y para

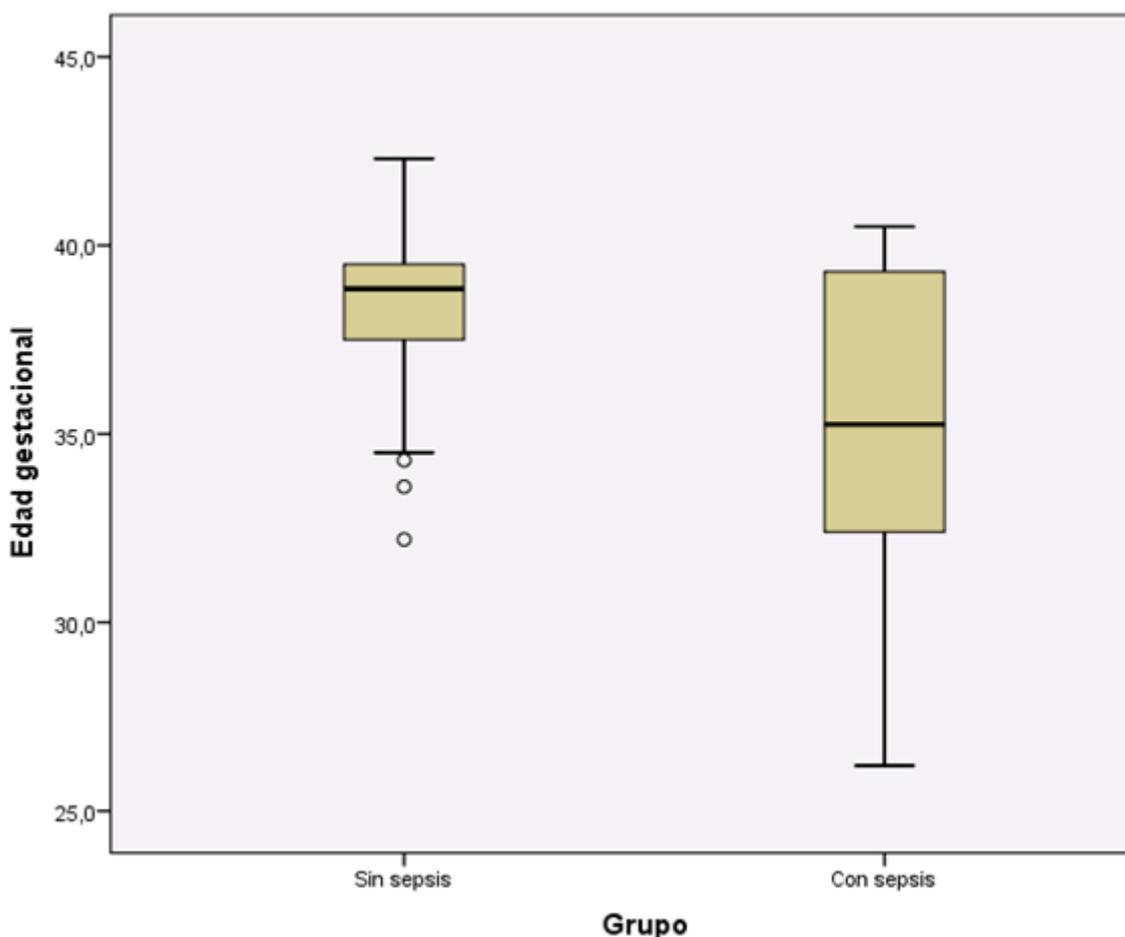
independencia de factores, la alternativa no paramétrica del análisis de varianza (Kruskal-Wallis) y para la comparación de medias de dos muestras independientes la U de Mann-Whitney. Los datos fueron representados gráficamente según el tipo de información. Se fijó un intervalo de confianza del 95%.

## RESULTADOS

Durante el período de estudio se registraron 16 714 nacidos vivos (NV) en el hospital; presentaron factores de riesgo para la sepsis de inicio precoz 312 neonatos, que representaron el 1,9% del total de NV, y se cuantificaron 70 casos de SIP (22,4%) -figura 1-. La incidencia de esta enfermedad fue de 4,2 pacientes por 1 000 RN vivos y la letalidad por sepsis representó el 7,14% (n=5).



**Figura 1.** Caracterización de los recién nacidos del estudio (4,2 RN con SIPx1 000 RN vivos)



**Figura 2.** Grupos de estudio según la edad gestacional. Prueba U de Mann-Whitney, p=0,000

La edad gestacional es una de las variables epidemiológicas de vital importancia en la etapa neonatal, este particular se detalla en la figura 2. Entre los pacientes que desarrollaron SIP el 61,4% correspondieron a los menores de 37 semanas (43 neonatos), con una media de 35,3 semanas; sin embargo, no se comportó de esta manera en los que no presentaron sepsis pues primaron los recién nacidos a término (83%) con una media  $\pm$ DE de  $38,6 \pm 1,8$  semanas. La edad gestacional al nacimiento de los recién nacidos enfermos en la población se estimó entre 34,4 y 36,2 semanas, mientras en los sanos fue de 38,4 y 39,2 semanas; estas diferencias fueron estadísticamente muy significativas.

La tabla 1 muestra los grupos de estudio según el peso al nacer y el sexo. En ambos grupos prevaleció el sexo masculino: 63,2% en el de los que no desarrollaron sepsis y 67,1% en el grupo con esta enfermedad. Entre los que se enfermaron el bajo peso al nacer (menores de 2 500gr) se evidenció en 17 niñas (de 23) y en 22 niños (de 47); en este estudio predominaron los varones (47, 67,1%). El peso promedio de los de recién nacidos enfermos en la población se estimó en 2 534 gramos, mientras en los sanos fue de 3 410 gramos; estas diferencias fueron estadísticamente muy significativas.

**Tabla 1.** Grupos de estudio según el peso y el sexo

Peso (gramos)	Grupos							
	Sin SIP (n=242)				Con SIP (n=70)			
	Femenino		Masculino		Femenino		Masculino	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
<1 000	0	0,00	0	0,00	1	1,40	1	1,40
1 000-1 499	0	0,00	0	0,00	2	2,80	8	11,4
1 500-2 499	0	0,00	6	2,40	14	20,0	13	18,6
<b>Subtotal</b>	<b>0</b>	<b>0,00</b>	<b>6</b>	<b>2,40</b>	<b>17</b>	<b>24,3</b>	<b>22</b>	<b>31,4</b>
$\geq 2 500$	89	36,8	147	60,7	6	8,60	25	35,7
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>36,8</b>	<b>153</b>	<b>63,2</b>	<b>23</b>	<b>32,8</b>	<b>47</b>	<b>67,1</b>
Estadígrafos	Media $\pm$ DE				2 534 $\pm$ 1 009			
	Mediana				2 350			
	Mínimo y máximo				900 y 4 900			
	IC 95%				2 293-2 774			
	Prueba U de Mann-Whitney p=0,000							
	OR: 49,5; IC: 19,4-126,3; Cramer: 0,63							

Fuente: datos del estudio

Los factores de riesgos según los grupos de estudio aparecen en la tabla 2. El tiempo de rotura de membrana (TRM) mayor de 18 horas fue el que predominó en más de la mitad de la población estudiada, constatado en ambos grupos con un 55,4% y 45,7% respectivamente. Por orden de frecuencia se presentó la fiebre intraparto, con por cientos casi equitativos para ambos grupos, seguida de la corioamnionitis, más frecuente en los neonatos sin SIP (24%); sin embargo, para los enfermos lo fue la presencia de infección del tractus urinario durante el embarazo (15,7%).

**Tabla 2.** Factores de riesgo según los grupos de estudio

Factores de riesgo	Grupos			
	Sin SIP (n=242)		Con SIP (n=70)	
	No.	%	No.	%
Tiempo de rotura de membrana mayor 18 horas	134	55,4	32	45,7
Fiebre intraparto	73	30,2	21	30,0
Corioamnionitis	58	24,0	9	12,9
Infección del tractus urinario (ITU) en la madre	33	13,6	11	15,7
Prematuridad sin causa aparente	8	3,30	8	11,4
Hijo anterior con sepsis de inicio precoz	6	2,50	4	5,70

p=0,012; PT: OR=3,8; IC: 1,4-10,5

Fuente: datos del estudio

La desproporción entre ambos grupos en cuanto a la presencia del factor de riesgo prematuridad sin causa aparente resultó significativa al aplicar el estadístico exacto de Fisher, lo que significó que aumentó en 3,8 el riesgo de sepsis en presencia de este factor.

En la tabla 3 se muestra el momento de aparición de los síntomas en los que enfermaron con SIP según la cuantía de factores de riesgos detectados. Se aprecia un mayor por ciento de neonatos (78,6%) con dos o más factores de riesgo (55 pacientes). De manera general en el 45,7% de los enfermos los síntomas clínicos se evidenciaron en las primeras 12 horas de vida (32 neonatos), con una mayor frecuencia relativa (37,1%) en los que presentaron dos o más factores de riesgos.

Estadísticamente no se tuvo evidencias de una correlación significativa entre el momento de aparición de los síntomas y el total de los factores de riesgo. La correlación, aunque no fue significativa, se mostró negativa, es decir, a mayor cantidad de factores de riesgo el tiempo de aparición de los síntomas resultó ser más corto.

**Tabla 3.** Momento de aparición de los síntomas en el grupo con SIP según el total de los factores de riesgo

Momento de aparición de síntomas (horas)	Total de factores de riesgo			
	Con uno		Con dos o más	
	No.	%	No.	%
<12	6	8,60	26	37,1
12-23	4	5,70	12	32,4
24-47	4	5,70	7	21,8
≥48	1	1,40	10	14,3
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>21,4</b>	<b>55</b>	<b>78,6</b>

Fuente: datos del estudio

$\rho=0,83$ ; Coeficiente correlación Spearman=-0,11

El aislamiento microbiológico en el grupo de los enfermos según el total de los factores de riesgo se muestra en la tabla 4. De los 55 neonatos con dos o más factores de riesgo 10 (14,3%) presentaron aislamientos; los gérmenes Gram positivos ocuparon un papel primordial en la génesis de la SIP: el *Enterococcus* sp. y el *Staphylococcus* coagulasa negativo se detectaron mayormente en aquellos neonatos enfermos con dos o más factores en un 7,1% simultáneamente.

**Tabla 4.** Aislamiento microbiológico en los neonatos con SIP probada según el total de factores de riesgo

Aislamiento microbiológico	Total de factores de riesgo				Total (n=70)	
	Con uno (n=15)		Con dos o mas (n=55)		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%
<i>Enterococcus</i> sp.	1	1,40	5	7,10	6	8,60
<i>Staphylococcus</i> cuagulasa negativo	1	1,40	5	7,10	6	8,60
<i>Citrobacter</i> sp.	1	1,40	0	0,00	1	1,40
<i>Staphylococcus áureus</i>	1	1,40	0	0,00	1	1,40
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	1	1,40	0	0,00	1	1,40
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>7,10</b>	<b>10</b>	<b>14,3</b>	<b>15</b>	<b>21,4</b>

Fuente: datos del estudio

## DISCUSIÓN

La sepsis neonatal es una de las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad en los neonatos ingresados en la Unidad de Cuidados Neonatales.<sup>9</sup> La mayoría de las infecciones neonatales ocurren en la primera semana de

vida,<sup>10</sup> y son consecuencia de la exposición a microorganismos de los genitales maternos durante el parto;<sup>10,11</sup> en la investigación realizada la totalidad de SIP es similar a la informada por Celle.<sup>12</sup> Existen diferencias en los informes que pueden deducir el uso de distintos criterios en la definición de caso.<sup>9,13</sup>

Contradictoriamente a los resultados de esta investigación, en un estudio sobre infección hospitalaria en RN ingresados en la UCIN se detectó que la sepsis de inicio precoz fue la más frecuente (85,5% de los pacientes).<sup>14</sup>

La trascendencia de detectar los factores de riesgo obstétricos relacionados con infección en los RN radica en la orientación de un diagnóstico y un tratamiento acertados para evitar complicaciones (y fallecimiento) tanto de la madre como del RN.<sup>15</sup>

Franco reafirma que entre los factores que predisponen a la infección del neonato están la fragilidad y la vulnerabilidad de la piel y las membranas mucosas, la ausencia de experiencia inmunológica in útero, los niveles precarios de IgG e IgM en prematuros, la deficiencia de componentes del complemento, la carencia de memoria de células T, la disminución de reservas de neutrófilos en la médula ósea y sus deficiencias funcionales.<sup>16</sup> Un estudio sobre incidencia de SIP señala que la edad gestacional promedio fue de 38,5 semanas (máxima 42, mínima 22,  $\pm$ DE 2,11), que el 12% presentó una edad gestacional menor a 37 semanas y el 2,1% igual o menor a 32 semanas,<sup>17</sup> resultados inferiores a los del presente estudio.

La importancia del diagnóstico temprano de infecciones en los recién nacidos es de tal magnitud que, de acuerdo a la Organización Panamericana de la Salud, entre el 30% y el 40% de las muertes en la etapa neonatal en los países en desarrollo son debidas a infecciones.<sup>18</sup>

Al referirse a la edad gestacional la autora encontró un predominio de recién nacidos a término de forma general, pero al analizar los recién nacidos con sepsis prevalecieron los pretérminos (61,4%) y casi en su totalidad los menores de 34 semanas. Varios autores<sup>4,7,14,17,19</sup> señalan que la edad gestacional es inversamente proporcional a la incidencia de sepsis neonatal, o sea, mientras menor sea la primera mayor es el riesgo, y hacen referencia a que los RN presentan mayor peligro de infecciones debido, entre otras condiciones, a su inmadurez inmunológica. Se ha observado que los pacientes más afectados por SIP son los RN prematuros o de muy bajo peso al nacimiento, principalmente los que son expuestos a infecciones maternas o con disrupción de las membranas amnióticas.

Se ha informado que el neonato tiene características propias de su inmunidad que le permiten vivir como huésped dentro del útero materno, pero que motivan una mala capacidad de localización de las infecciones y una deficiente defensa general contra ellas, lo que se agrava en el neonato prematuro porque posee menos inmunoglobulinas G (IgG) maternas por falta de paso placentario. Mientras mayor madurez, mayor posibilidad de defensa contra las infecciones y mayor supervivencia en este grupo de niños, lo que explica los resultados de la investigación que se presenta.<sup>14</sup>

En otra serie sobre la morbilidad por sepsis realizada en la Ciudad de Santa Clara se informó que la mayoría de los neonatos pretérminos presentaron sepsis de aparición precoz, resultados que no coinciden con el presente trabajo.<sup>14</sup>

El peso al nacer es un factor biológico asociado a la morbilidad neonatal. Este hecho es avalado por la literatura que refiere que tanto la morbilidad como la mortalidad durante el primer año de vida es 14 veces mayor en los niños bajo peso al tener habitualmente múltiples problemas ulteriores.<sup>20</sup>

Franco,<sup>16</sup> en su estudio, describe que la edad gestacional menor de 37 semanas, el peso al nacimiento  $\leq$ 2500gr, la RPM mayor de 18 horas y la fiebre materna durante el parto están asociados a mayor riesgo de sepsis.

La corioamnionitis clínica y la colonización materna con *Streptococcus* del grupo B (SGB) son los predictores más importantes de la infección neonatal subsiguiente a la rotura prematura de membranas. Si las membranas se han roto prematuramente un período de latencia más largo precede al parto vaginal e incrementa la probabilidad que el infante sea infectado.<sup>5</sup>

Un estudio analítico de casos y controles realizado por Ferrer,<sup>2</sup> en el Municipio de Bayamo, de la Provincia de Granma, para identificar los posibles factores de riesgo en neonatos pretérmino con el diagnóstico de infección neonatal precoz describe que en niños de madres que presentaron rotura prematura de membranas (RPM) de más de 18 horas el riesgo de padecer la infección precoz fue 10 veces mayor que en aquellos que no la padecieron; para la corioamnionitis clínica el riesgo fue de nueve veces más. De manera similar se comportó la ITU durante el embarazo: el riesgo para la aparición de esta sepsis en el neonato se triplicó significativamente en comparación con los que no tuvieron infección, resultados que se acercan a lo expuesto por la autora de la presente investigación.

La literatura destaca que entre los factores de riesgo prenatales la sepsis vaginal constituye un factor determinante para la infección intraamniótica ascendente. Se origina inicialmente una vaginosis que genera, consecutivamente, una deciduitis, una corionitis y una amnionitis que, a su vez, causa la infección del feto, que puede ser generalizada o localizada; de igual forma pueden originar la RPM, que constituye un factor predisponente para la sepsis. La asociación entre colonización vaginal materna y SGB también es ampliamente reconocida como factor de riesgo para la sepsis neonatal por este patógeno, riesgo que se eleva al asociarse la ruptura prematura de membranas, la fiebre materna y la prematuridad.<sup>2</sup>

Ferrer<sup>2</sup> sustenta que existe una relación directa entre la RPM de más de 18 horas y la sepsis de aparición temprana a medida que la primera se prolonga.

Para otros la corioamnionitis materna es un factor de riesgo en el desarrollo de septicemia neonatal de antes de nacer, por lo que se considera que la fiebre es el indicador de la aparición temprana de una infección que puede estar relacionada con la corioamnionitis, información que el Especialista en Ginecología y Obstetricia debe considerar para informar al Especialista en Pediatría para que pueda descartar la posibilidad de septicemia en el bebé.<sup>4,7</sup>

En este estudio de los recién nacidos de las mujeres que tuvieron fiebre antes del parto el 55% tuvieron sepsis temprana;<sup>21</sup> esta cifra supera la registrada por la autora de la presente investigación.

La sepsis temprana guarda relación directa con el tipo de microorganismo que se encuentra en el aparato genito-rectal materno. Las cifras de colonización materna en los Estados Unidos son altas para coliformes y *Estreptococo* Beta hemolítico del grupo B (SGB); solo del uno al 2% de los RN colonizados tendrá infección sistémica. Con el uso de la estrategia preventiva por cultivo prenatal se informa una disminución de casos de sepsis precoz por SGB de 0,1 por 1 000 RN vivos.<sup>15</sup> En la investigación que se presenta la sepsis por SGB no fue demostrada.

El microorganismo patógeno más frecuentemente relacionado con las infecciones adquiridas en las unidades neonatales es el *Staphylococcus* coagulasa negativo; afecta, por lo general, a RN de muy bajo peso que requieren diferentes técnicas invasivas para su tratamiento.<sup>14</sup>

Pérez<sup>14</sup> obtuvo un predominio de aislamientos de bacterias Gram positivas y, dentro de ellas, el que se aisló con más frecuencia fue el *Staphylococcus* coagulasa negativo en 19 pacientes (18,1%), seguido del *Enterococcus* en siete (6,7%).

Segado-Arenas refiere que la incidencia de las infecciones micóticas sistémicas se ha elevado dramáticamente en los últimos años y causa del ocho al 15% de

las sepsis graves neonatales de aparición tardía, que pueden llegar hasta el 20%, resultados similares a los hallados en el presente estudio.<sup>14</sup>

La autora no encontró literatura que permitiera referenciar el aislamiento microbiológico según el total y el tipo de factores de riesgo.

La pérdida de la integridad de las membranas presupone un riesgo de infección y abogan porque la historia materna es de gran ayuda en el diagnóstico de la sepsis en el recién nacido por datos como la existencia de rotura prolongada de membranas, la infección materna próxima al parto o a sus complicaciones.<sup>1,22</sup>

Investigadores que emplean exámenes complementarios de tecnología avanzada insisten en la importancia de indagar exhaustivamente sobre factores perinatales.<sup>23-27</sup>

## CONCLUSIONES

En la estratificación de los factores de riesgo en pacientes con sepsis neonatal temprana se destacan, por orden de frecuencia: el tiempo de rotura de membrana mayor de 18 horas, la fiebre intraparto y la corioamnionitis materna. Los gérmenes Gram positivos fueron los principales microorganismos responsables en la génesis de la sepsis, el *Enterococcus* sp. y el *Staphylococcus* coagulasa negativo para ambos grupos fueron los principales patógenos en la sepsis probada y están relacionados, a su vez, con la presencia de más de un factor de riesgo y, en la mitad de los casos, asociados al tiempo de rotura de membrana mayor de 18 horas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Tapia J, Perrero P. Infecciones bacterianas. En: Tapia J, González A ed. Manual de Neonatología. 3<sup>ra</sup> ed. Chile: Mediterráneo; 2008. p. 279-94.
2. Ferrer Montoya R, Rodríguez de la Fuente F, Estévez Llovet MC, Cuesta García Y, Licea Gómez R. Factores de riesgo materno de la infección de debut precoz en neonatos pretérminos. Multimed [Internet]. 2011 Abr-Jun [citado 5 Jun 2015];15(2):18-32. Disponible en: <http://www.multimedgrm.sld.cu/articulos/2011/v15-2/5.html>
3. Rodríguez-Weber MA, López-Candiani C, Arredondo-García JL, Gutiérrez-Castrellón P, Sánchez-Arriaga F. Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal en un hospital de tercer nivel de atención. Salud Pública de México [Internet]. 2003 [citado 5 Jun 2015];45(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en: [https://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S0036-36342003000200004&script=sci\\_arttext&lng=en](https://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S0036-36342003000200004&script=sci_arttext&lng=en)
4. Granzotto JA, Miranda Mendes R, de Borba Oliveira M. Sepsis neonatal precoce e mortalidade em uma unidade de terapia intensiva neonatal. Revista da AMRIGS, Porto Alegre Brasil [Internet]. 2013 [citado 5 Jun 2015];57(2):57-62. Disponible en: <http://www.amrigs.com.br/revista/57-02/1200.pdf>
5. Clavo Feria JA, Vera Ynga MR. Factores de riesgo en la gestante para sepsis neonatal temprana en el Instituto Materno Perinatal durante el período julio a diciembre de 2002 [tesis]. Lima-Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2003. Disponible en: [http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/1918/Clavo\\_fj.pdf;jsessionid=881C1A22F20FD4435BA66C6AC62E26AD?sequence=1](http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/1918/Clavo_fj.pdf;jsessionid=881C1A22F20FD4435BA66C6AC62E26AD?sequence=1)
6. Zea-Vera A, Turin CG, Ochoa TJ. Unificando los criterios de sepsis neonatal tardía: propuesta de un algoritmo de vigilancia diagnóstica. Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. 2014 Apr [citado 5 Jun 2015];31(2):358-363. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4320120/>
7. Hernández Pérez ID, Montes de Oca Domínguez M, Causa Palma N, Ruiz Silva MD, González Pimentel D. Caracterización clínico epidemiológica de recién nacidos admitidos por sepsis temprana. Western Regional Hospital, Belice, 2015. Multimed [Internet]. 2016 Jul [citado 22 Sep 2016];20(4):771-83. Disponible en: <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/274/349>

8. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud. La Habana: Minsap; 2013. p. 68-77. Disponible en: [http://files.sld.cu/dne/files/2013/04/anuario\\_2012.pdf](http://files.sld.cu/dne/files/2013/04/anuario_2012.pdf)
9. Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. Virulence [Internet]. 2014 Jan [citado 22 Sep 2016];5(1):170-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3916371/>
10. Mesquita M, Avalos S, Godoy L, Álvarez E. Valor predictivo del hemograma en la sepsis neonatal. Pediatr (Asunción) [Internet]. 2011 Abr [citado 5 Jun 2015];38(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en: [http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1683-98032011000100005](http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1683-98032011000100005)
11. Jeon JH, Namgung R, Park MS, Park KI, Lee C. Positive maternal C-reactive protein predicts neonatal sepsis. Yonsei Med J [Internet]. 2014 Jan [citado 5 Jun 2015];55(1):113-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3874922/>
12. Celle TC, Carvajal C JA. Mantención de cerclaje luego de rotura prematura pretérmino de membranas antes de las 34 semanas y se asocia a un aumento de corioamnionitis materna y mortalidad neonatal por sepsis. Rev Chil Obstet Ginecol [Internet]. 2013 [citado 22 Sep 2016];78(2):88-94. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75262013000200004](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262013000200004)
13. Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, Bizzarro MJ, Saiman L, Polin RA. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. Pediatr Crit Care Med [Internet]. 2014 Jul [citado 22 Sep 2016];15(6):523-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4087075/>
14. Pérez Santana Y, Clemades Méndez AM, Mederos Cabana Y, Navarro Ruíz M, Arbelo Hernández I, Molina Hernández O. Sepsis neonatal grave en una unidad de cuidados intensivos. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2015 Ene-Mar [citado 5 Jun 2015];87(1):50-60. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312015000100007](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312015000100007)
15. Genes L, Lacarrubba J, Mir R, Céspedes E, Mendieta E. Sepsis neonatal. Caracterización en Recién Nacidos de muy bajo peso. Experiencia de once años. Pediatr (Asunción) [Internet]. 2013 Ago [citado 5 Jun 2015];40(2):[aprox. 10 p.]. Disponible en: [http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1683-98032013000200005](http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1683-98032013000200005)
16. Franco Argote O, Aliño Santiago M. Infección neonatal: comportamiento en una unidad de cuidados intensivos. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2010 Oct-Dic [citado 5 Jun 2015];82(4):52-61. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312010000400006](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312010000400006)
17. Pérez OR, Lona JC, Quiles M, Verdugo MA, Ascencio EP, Benítez EA. Sepsis neonatal temprana, incidencia y factores de riesgo asociados en un hospital público del occidente de México. Rev Chil Infectol [Internet]. 2015 Ago [citado 22 Sep 2016];32(4):387-392. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182015000500003](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182015000500003)
18. Alessandrini Garaboa N, Sarmiento Portal Y, Marquez Concepción Y, Portal Miranda ME, Vara Cuesta OL. El recién nacido pretérmino con infección de inicio precoz. Rev Ciencias Médicas Pinar del Río [Internet]. 2015 nov-dic [citado 22 Sep 2016];19(6):[aprox. 8 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-31942015000600007](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942015000600007)
19. Manet Lahera LR, Poveda Marcheco A, Rivero Sandoval V, Roperó Poveda E. Infección hospitalaria en recién nacidos ingresados en servicio de cuidados intensivos neonatales. Medisan [Internet]. 2010 May-Jun [citado 22 Sep 2016];14(4):88-93. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192010000400009](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192010000400009)
20. García Baños LG. Factores de riesgo asociados al bajo peso al nacer. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2012 [citado 22 Sep 2016];38(2):238-245. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rcsp/2012.v38n2/238-245/>
21. Islas Domínguez LP, Cardiel Marmolejo L, Sánchez Medina O. Septicemia neonatal temprana. ¿Cuándo iniciar antibióticos? Rev Mex Pediatr [Internet]. 2012 Ene

- [citado 14 Dic 2017];79(1):12-17. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2012/sp121c.pdf>
22. Cordero Rodríguez M, Sanchén Casas A, González Jorge A, Fernández Adán E. Relación del aislamiento microbiano en líquido amniótico con la sepsis neonatal. AMC [Internet]. 2009 Abr [citado 14 Dic 2017];13(2):[aprox. 4 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02552009000200007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552009000200007&lng=es)
23. Toro-Moreno AC, Martínez-Sánchez LM, Restrepo-Arango M, Jaramillo-Jaramillo LI. Streptococcus spp. en el embarazo, patología y avances en su detección temprana. Rev peru ginecol obstet [Internet]. 2016 Abr [citado 4 Dic 2017];62(2):209-217. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2304-51322016000200009](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322016000200009)
24. Dong Y, Speer CP. The role of Staphylococcus epidermidis in neonatal sepsis: Guarding angel or pathogenic devil? International Journal of Medical Microbiology [Internet]. 2014 Jul [citado 22 Sep 2016];304(5-6):513-20. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1438422114000496?via%3Dihub>
25. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Shirley F, Delair S, Dele D. Early-Onset Neonatal Sepsis. Clin Microbiol Rev [Internet]. 2014 [citado 14 Dic 2017];27(1):21. Disponible en: <https://cmr.asm.org/content/cm/27/1/21.full.pdf>
26. Piantino J. Culture Negative Sepsis and Systemic Inflammatory response Syndrome in Neonates. Neoreviews [Internet]. 2013 Jun [citado 14 Dic 2017];14(6):e294-e305. Disponible en: <http://neoreviews.aappublications.org/content/14/6/e294.info>
27. Verdecia Charadán A, Antuch Medina N, Rousseaux Lamothe S, Reyes Matos I. Riesgos maternos asociados a la sepsis neonatal precoz. Rev Inf Cient [Internet]. 2017 Ene [citado 14 Dic 2017];96(1):74-83. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/32/3317>

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

AMCM. Participó en la concepción y diseño de la investigación, la aplicación de los instrumentos, el análisis y procesamiento de la información y la elaboración del artículo científico.

El resto de los autores contribuyeron en la recogida, análisis y procesamiento de la información, revisaron la redacción del artículo y aprobaron la versión finalmente remitida.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: 25-3-2018

Aprobado: 31-7-2018

**Ana Miriam Clemades Méndez.** Hospital Ginecoobstétrico "Mariana Grajales". Avenida 26 de Julio. Reparto Escambray. Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50200 Teléfono: (53)42272245 [anamcm@infomed.sld.cu](mailto:anamcm@infomed.sld.cu)