



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**“PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS COMO
FACTORES PREDICTIVOS TEMPRANOS EN EL
DESARROLLO DE SEPSIS NEONATAL”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
VANIA DON JUAN DOMÍNGUEZ**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD:
PEDIATRÍA**

**ASESOR DE TESIS:
DRA. PERLA KARINA GARCIA MAY**

**No DE REGISTRO DE PROTOCOLO:
139.2022**

CDMX 2023



ISSSTE



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. ANDRÉS DAMIÁN NAVA CARRILLO

DR. LUIS SERAFÍN ALCÁZAR ÁLVAREZ
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA

DRA. RUTH IXEL RIVAS BUCIO
JEFA DE INVESTIGACIÓN

DR. EDUARDO BALTAZAR BARRAGÁN PADILLA
PROFESOR TITULAR DE PEDIATRÍA

DRA. PERLA KARINA GARCIA MAY
ASESORA DE TESIS

Este trabajo fue realizado en el departamento de Pediatría del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) bajo la dirección de la Dra. Perla Karina Garcia May.

GLOSARIO

Aurícula derecha. Cámara del corazón de pared muscular bastante delgada, la cual realiza una función contráctil; presenta en su parte anterosuperior una evaginación triangular: la orejuela derecha. Recibe la sangre venosa proveniente de las venas cavas superior e inferior y del seno coronario. Se encuentra separada del ventrículo derecho –con el que se continúa– por medio de la válvula auriculoventricular, denominada tricúspide, y de la aurícula izquierda, por el tabique interauricular o septum interauricular, de 2,5 mm de grosor. Esta aurícula está situada en la base del corazón hacia atrás y a la derecha.

Aurícula izquierda. Cámara del corazón que recibe la sangre del pulmón a través de las venas pulmonares por su cara posterior, dos de ellas cerca del tabique interauricular y las otras dos alejadas hacia la izquierda. Esta aurícula es la cavidad más distante de todas las que componen el órgano cardíaco, y por eso entra en íntimo contacto con la aorta descendente, el esófago y la columna vertebral. Se continúa en comunicación con el ventrículo correspondiente por medio de la válvula mitral.

Cardiomiocito. Célula fusiforme que constituye la unidad anatómo-funcional del tejido muscular del corazón. Al juntarse con otras similares, que tienen características de músculo estriado, aunque involuntario, forman un sincitio.

Ventrículo derecho. Cámara del corazón de la que habitualmente sale la arteria pulmonar; a nivel muscular presenta trabéculas musculares gruesas, poco numerosas y rectas, sus músculos papilares son pequeños y numerosos, a nivel septal y de su pared libre, pero predominando en el septum. Las características fisiológicas del ventrículo derecho le convierten no sólo en un conducto de paso de sangre, actualmente es considerado una cavidad cuya integridad fisiológica es fundamental para mantener la función ventricular izquierda.

Ventrículo izquierdo. Cámara del corazón de la que habitualmente sale la arteria aorta y que morfológicamente presenta trabéculas musculares finas, múltiples y oblicuas; posee dos músculos papilares unidos únicamente a su pared libre.

ABREVIATURAS

AD – Aurícula derecha
ADA – Arteria descendente anterior
AI – Aurícula izquierda
CE – Célula endotelial
°C – Grados centígrados
DE – Desviación estándar
EGB – Estreptococo del grupo B
ECMO – Oxigenador de membrana extracorpórea
eNOS - Óxido Nítrico Sintasa endotelial
EPI – Epicatequina
FEVI – Fracción de eyección de ventrículo izquierdo
FR – Frecuencia respiratoria
GMPc – Monofosfato cíclico de guanosina
HIF 1 – Factor inducible por hipoxia
IL – Interleucina
Kg – Kilogramos
g – gramos
mg – Miligramos
mm³ – Milímetro cúbico
NOM – Norma oficial mexicana
CRP - Proteína C reactiva (CRP)
PCL - Procalcitonina
RAN - Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)
RNPT – Recién nacido pretérmino
SEM – Error estándar de la media
VC – Volumen corriente
VD – Ventrículo derecho
VI - Ventrículo izquierdo

RESUMEN

Antecedentes. La sepsis es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad para los niños en todo el mundo, en especial los recién nacidos pretérmino debido a las características únicas de su función cardiovascular y reserva, en comparación con los niños mayores y los adultos. A nivel mundial, se calcula que se producen 22 casos de sepsis infantil por cada 100.000 personas-año y 2.202 casos de sepsis neonatal por cada 100.000 nacidos vivos, lo que se traduce en 1,2 millones de casos de sepsis infantil por año.

La ecocardiografía neonatal dirigida puede ayudar a delinear fenotipos hemodinámicos específicos en tiempo real, así como datos de disfunción cardiovascular asociada a la sepsis. Exámenes ecocardiográficos han revelado una relación E/A significativamente menor en los recién nacidos sépticos que en los no sépticos, lo que sugiere una disfunción diastólica del Ventrículo derecho, dicha disfunción se refiere a anomalías de la distensibilidad, el llenado o la relajación diastólica, independientemente de si la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es normal o anormal o si el paciente es sintomático o no. Otros estudios, han demostrado que la función ventricular derecha, representada por TAPSE, y la función ventricular izquierda, representada por MAPSE, EF y FS, están significativamente disminuidas en pacientes sépticos. La ecocardiografía es una herramienta importante para el diagnóstico de anomalías cardíacas que pueden influir en el resultado de los recién nacidos enfermos en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) ya que puede ayudar a delinear fenotipos hemodinámicos específicos en tiempo real y respalda un tratamiento individualizado basado en la fisiología de la disfunción cardiovascular asociada a la sepsis.

Metodología. Se incluyeron pacientes recién nacidos pretérmino, nacidos en el periodo comprendido entre marzo 2021 y diciembre 2022. Tomando como grupo control a recién nacidos pretérmino sin diagnóstico de sepsis neonatal que contaran con ecocardiograma, se comparó dicho grupo, con recién nacidos pretérmino con diagnóstico de sepsis neonatal, con ecocardiograma realizado. Excluyéndose recién nacidos a término con sepsis neonatal y recién nacidos pretérmino con cardiopatías congénitas a pesar de cursar con sepsis neonatal. Siendo este estudio no experimental, retrospectivo, longitudinal y analítico. Se analizaron factores presentes en la sepsis neonatal obtenidos mediante ecocardiograma, tales como la relación E/A (relación entre onda de llenado ventricular temprano y contracción auricular), TAPSE (exclusión sistólica del plano del anillo tricúspideo) y la FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo). Se realizó seguimiento con ecocardiograma a la resolución de la sepsis. Los datos obtenidos y recolectados fueron vaciados en tablas de Excel para ser procesados en el software estadístico SPSS. Se realizaron pruebas estadísticas tales como t de student para muestras pareadas y no pareadas. Los valores de $p < 0.05$, se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados. Con los resultados obtenidos del índice E/A y de TAPSE, se observa una disminución de dichos parámetros en el grupo de recién nacidos pretérmino con sepsis neonatal al compararlo con el grupo que no cursó con sepsis con una $p < 0.05$. Al comparar el índice E/A y TAPSE, en el grupo de recién nacidos pretérmino durante el curso de la sepsis neonatal y posterior a la resolución de la misma, se observó una recuperación en dichos parámetros con una $p < 0.05$. Por otro lado, no se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar en los grupos de estudio las variaciones de la FEVI.

Conclusión. La disminución del índice E/A y de TAPSE son factores que se ven alterados en el curso de la sepsis neonatal de manera temprana, de tal manera se pueden tomar como factores predictivos en el desarrollo de dicha patología. El tamizaje ecocardiográfico temprano en recién nacidos pretérmino ayuda a delinear fenotipos hemodinámicos específicos, favoreciendo la conducta terapéutica para disminuir la mortalidad de la sepsis neonatal.

Palabras clave: sepsis neonatal, recién nacido pretérmino, ecocardiograma, índice E/A, TAPSE, FEVI.

ABSTRACT

Background. Sepsis is one of the leading causes of morbidity and mortality for children, especially preterm newborns due to the unique characteristics of their cardiovascular function and reserve, compared to older children and adults. Worldwide, it is estimated that there are 22 cases of childhood sepsis per 100,000 person-years and 2,202 cases of neonatal sepsis per 100,000 live births, which translates to 1.2 million cases of childhood sepsis per year. Targeted neonatal echocardiography can help delineate specific hemodynamic phenotypes in real time, as well as evidence of sepsis-associated cardiovascular dysfunction. Echocardiographic examinations have revealed a significantly lower E/A ratio in septic than in nonseptic newborns, suggesting right ventricular diastolic dysfunction, which dysfunction refers to abnormalities of diastolic compliance, filling, or relaxation, independently. Whether the left ventricular ejection fraction is normal or abnormal or whether the patient is symptomatic or not. Other studies have shown that right ventricular function, represented by TAPSE, and left ventricular function, represented by MAPSE, EF, and FS, are significantly decreased in septic patients. Echocardiography is an important tool for the diagnosis of cardiac abnormalities that can influence the outcome of sick newborns in the neonatal intensive care unit (NICU) as it can help delineate specific hemodynamic phenotypes in real time and supports individualized treatment. based on the physiology of sepsis-associated cardiovascular dysfunction.

Methodology. Preterm newborn patients born in the period between March 2021 and December 2022, were included. Taking preterm newborns without a diagnosis of neonatal sepsis who had an echocardiogram as a control group, this group was compared with preterm newborns diagnosed with sepsis. neonatal, with echocardiogram performed. Excluding term newborns with neonatal sepsis and preterm newborns with congenital heart disease despite having neonatal sepsis. Being this non-experimental, retrospective, longitudinal and analytical study. Factors present in neonatal sepsis obtained by echocardiography were analyzed, such as the E/A ratio (ratio between early ventricular filling wave and atrial contraction), TAPSE (tricuspid annular plane systolic exclusion) and LVEF (heart ejection fraction). left ventricle). Follow-up with echocardiography was performed upon resolution of sepsis. The data obtained and collected were entered into Excel tables to be processed in the statistical software SPSS. Statistical tests such as Student's t were performed for paired and unpaired samples. Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results. With the results obtained from the E/A index and TAPSE, a decrease in these parameters is observed in the group of preterm newborns with neonatal sepsis when compared to the group that did not have sepsis with a $p < 0.05$. When comparing the E/A index and TAPSE, in the group of preterm newborns during the course of neonatal sepsis and after its resolution, a recovery was observed in said parameters with a $p < 0.05$. On the other hand, no statistically significant differences were observed when comparing the LVEF variations between the study groups.

Conclusion. The decrease in the E/A index and TAPSE are factors that are altered in the early course of neonatal sepsis, so they can be taken as predictive factors in the development of sepsis. Early echocardiographic screening in preterm newborns helps to delineate specific hemodynamic phenotypes, favoring therapeutic behavior to reduce mortality from neonatal sepsis.

Keywords: neonatal sepsis, preterm newborn, echocardiogram, E/A ratio, TAPSE, LVEF.

AGRADECIMIENTOS

Le agradezco a mis padres, Esther y Dante, por apoyarme en todo momento, por ser mi fortaleza, por enseñarme a ser más curiosa acerca de la vida y de las ideas, porque nada en la vida debe ser temido, solamente comprendido; por haberme dado la oportunidad de tener una excelente formación académica, por ser un ejemplo de vida a seguir, porque es a ellos a quienes les debo lo que soy y en donde estoy. Por darme alas y enseñarme a usarlas, sostener mis caídas, aplaudir mis vuelos y, sobre todo, por siempre ayudarme a continuar.

A mi hermana, Jessica, por siempre ser mi pilar, mi motivo para seguir adelante.

Al amor de mi vida, Anayatzin, por tomar mi mano en cada momento de duda, por ser la luz en mi camino cuando todo pintaba gris, por caminar a mi lado en este largo andar llamado residencia. Sabes lo que ignoro y me dices las cosas que no me digo.

Algún día recordarás esto, como se recuerda lo que se quiere, como la memoria atesora los buenos momentos, recuerda el brillo de tus ojos del primer día, aquella sonrisa en tu primer nacimiento, la satisfacción de ayudar a los más pequeños, y búscalo más adelante cuando lo necesites, siempre que lo ocupes.

CONTENIDO	ÍNDICE	PÁGINA
1. INTRODUCCIÓN		12
2. ANTECEDENTES		13
2.1. DEFINICIÓN DE SEPSIS NEONATAL		13
2.2. EPIDEMIOLOGIA DE SEPSIS NEONATAL.....		13
2.3. FISIOPATOLOGÍA DE SEPSIS NEONATAL.....		14
2.3.1. SEPSIS DE INICIO TEMPRANO.....		14
2.3.2. SEPSIS DE INICIO TARDÍO.....		15
2.3.3. FISIOPATOLOGÍA MOLECULAR		15
2.3.4. FISIOPATOLOGÍA CARDIOVASCULAR		16
2.4. FACTORES DE RIESGO.....		18
2.4.1. FACTORES DE RIESGO INFANTIL.....		18
2.4.2. FACTORES DE RIESGO MATERNOS.....		18
2.5. DIAGNÓSTICO DE SEPSIS NEONATAL.....		19
2.6. DIAGNÓSTICO CLÍNICO.....		19
2.7. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO.....		19
2.8. RECuento DE LEUCOCITOS E ÍNDICES DE NEUTRÓFILOS.....		20
2.9. RECuento DE PLAQUETAS.....		20
2.10. CULTIVOS MICROBIOLÓGICOS.....		20
2.11. REACTANTES DE FASE AGUDA.....		21
2.12. DIAGNOSTICO POR ALGORITMO.....		23
2.13. DIAGNOSTICO ECOCARDIOGRÁFICO.....		23
2.13.1. PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS.....		24
2.14. TRATAMIENTO DE SEPSIS NEONATAL.....		26
3. JUSTIFICACION.....		27
4. HIPOTESIS		27
5. OBJETIVOS.....		27
5.1. OBJETIVO GENERAL.....		27
5.2. OBJETIVOS PARTICULARES.....		27
6. METODOLOGIA.....		27
6.1. CLASIFICACION Y TIPO DE ESTUDIO.....		27
6.2. UBICACIÓN TEMPORAL Y ESPACIO.....		27
6.3. GRUPOS DE ESTUDIO.....		28
6.4. ANALISIS ESTADÍSTICO.....		28
6.5. VARIABLES.....		28
6.6. CONSIDERACIONES ETICAS.....		30
7. RESULTADOS.....		30
7.1. INDICE E/A		30
7.2. INDICE E/A EN RNPT DURANTE LA SEPSIS Y POSTERIOR A SEPSIS.....		31
7.3. TAPSE.....		32
7.4. TAPSE E/A EN RNPT DURANTE LA SEPSIS Y POSTERIOR A SEPSIS.....		33
7.5. FEVI.....		34
8. DISCUSION		36
9. CONSLUCIONES.....		37
10. PERSPERCTIVAS.....		37
11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS		38

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Sinopsis de los posibles mecanismos subyacentes en la disfunción miocárdica séptica.....	18
Figura 2. Inicio de procesos infecciosos/inflamatorios y liberación de marcadores inflamatorios durante las primeras 48 h de vida en sepsis neonatal de inicio temprano.	23
Figura 3. A y B: (A) Medición TAPSE: medición a lo largo de la pared libre de la válvula tricúspide; (B) Medición TAPSE: distancia de excursión en "modo M" medida.....	24
Figura. 4. A y B: valoración de la función diastólica (relación E/A).....	25
Tabla 1. <i>Características, propiedades y clasificación de cada variable del estudio</i>	29
Tabla 2. Características de los grupos de estudio.....	30
Tabla 3. Representación de la media \pm SEM del índice E/A de los diferentes grupos de estudio. (Abreviaciones: SEM: Error estándar de la media. RNPT: Recién nacido pretérmino)	30
Tabla 4. Representación de la media \pm SEM del índice E/A en RNPT durante y posterior al curso de sepsis neonatal.....	31
Tabla 5. Representación de la media \pm SEM de TAPSE de los diferentes grupos de estudio.....	32
Tabla 6. Representación de la media \pm SEM de TAPSE en RNPT durante y posterior al curso de sepsis neonatal.....	33
Tabla 7. Representación de la media \pm SEM de TAPSE en RNPT durante y posterior al curso de sepsis neonatal.....	34
Gráfica 1. Representación gráfica del índice E/A en los diferentes grupos de estudio,	31
Gráfica 2. Representación gráfica del índice E/A en el grupo de RNPT con sepsis , durante el curso de la sepsis neonatal y posterior a la resolución de la sepsis neonatal.....	32
Gráfica 3. Representación gráfica de TAPSE en los diferentes grupos de estudio.....	33
Gráfica 4. Representación gráfica de TAPSE en el grupo de sepsis neonatal durante la sepsis y posterior a la resolución de la sepsis.....	34
Gráfica 5. Representación gráfica de FEVI % en los diferentes grupos de estudio.....	35

1. INTRODUCCIÓN

El período neonatal es la etapa más crítica en la vida de los recién nacidos y la sepsis neonatal es una de las causas más comunes de mortalidad a esta edad. Estudios realizados en pacientes con sepsis revelaron la presencia de disfunción miocárdica en hasta dos tercios de los pacientes. La ecocardiografía es una herramienta importante para el diagnóstico de anomalías cardíacas que pueden influir en el resultado de los recién nacidos enfermos en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) ya que puede ayudar a delinear fenotipos hemodinámicos específicos en tiempo real y respaldar un tratamiento individualizado basado en la fisiología de la disfunción cardiovascular asociada a la sepsis.

Exámenes ecocardiográficos han revelado una relación E / A significativamente menor en los recién nacidos sépticos que en los no sépticos, lo que sugiere una disfunción diastólica del Ventrículo derecho, dicha disfunción se refiere a anomalías de la distensibilidad, el llenado o la relajación diastólica, independientemente de si la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es normal o anormal o si el paciente es sintomático o no. " E " denota la velocidad máxima de flujo inicial y " A " denota la velocidad máxima de flujo auricular. Cuando la relajación del ventrículo izquierdo se deteriora, el tiempo de relajación isovolumétrica se prolonga, la onda E se atenúa, debido a que esta condición implica un aumento compensatorio de la onda A, la relación E / A se vuelve menor que 1. En pacientes con disfunción diastólica restrictiva severa, la relación E / A se vuelve más de 2. Otros estudios han demostrado que la función ventricular derecha, representada por TAPSE, y la función ventricular izquierda, representada por MAPSE, EF y FS, están significativamente disminuidas en pacientes sépticos. Con el creciente aumento de la mortalidad secundaria a sepsis neonatal, se han buscado alternativas diagnósticas predictivas factibles para la población, que puedan disminuir la incidencia, progresión y secuelas mortales que causa la sepsis neonatal. Siendo una de las razones principales en este estudio el analizar factores predictivos o iniciales presentes en la sepsis neonatal obtenidos mediante ecocardiograma.

2. ANTECEDENTES

2.1. Definición de la sepsis neonatal

La sepsis neonatal se refiere a una infección que afecta recién nacidos que se manifiesta en los primeros 28 días de vida. ¹ El término sepsis neonatal se utiliza para designar una condición sistémica de origen bacteriano, viral o fúngico que se asocia con cambios hemodinámicos y otras manifestaciones clínicas y resulta en una morbilidad y mortalidad sustanciales. A pesar de los años de experiencia clínica con el cuidado de recién nacidos con sepsis confirmada o sospechada, quedan desafíos, incluida la ausencia de una definición consensuada de sepsis neonatal. ²

La sepsis neonatal se ha clasificado como de inicio temprano o tardío según la edad de inicio y el momento del episodio de sepsis. La sepsis neonatal de inicio temprano se refiere a la sepsis en recién nacidos a las 72 horas de vida o antes, teniendo un punto de corte hasta los siete días especialmente las infecciones debidas a *Streptococcus* del grupo B (GBS). Las infecciones de inicio temprano se adquieren antes o durante el parto y generalmente representan una transmisión vertical de madre a hijo. Las infecciones de inicio tardío se presentan después del parto, o más allá de los 3 a 7 días de vida, y se atribuyen a organismos adquiridos por la interacción con el ambiente hospitalario o la comunidad. En algunas situaciones, los organismos atribuidos a la sepsis de inicio tardío pueden adquirirse en el parto, pero con manifestación clínica de infección después de las 72 h de vida. ¹⁻²

A lo largo del embarazo, el feto está protegido de las infecciones bacterianas y víricas por las membranas corioamnióticas, la placenta y varios factores antibacterianos del líquido amniótico aún poco conocidos. Hay varios mecanismos por los que las bacterias pueden alcanzar al feto o al recién nacido e iniciar la infección. Las infecciones sanguíneas maternas, causadas por bacterias como *Listeria monocytogenes* y *Mycobacterium tuberculosis*, pueden alcanzar el feto y producir infección. Bacterias como el estreptococo del grupo B (EGB) pueden adquirirse a partir de la vagina, el cuello uterino o la contaminación fecal en el canal del parto a través de membranas rotas o intactas, lo que conduce a la amnionitis, la neumonitis intrauterina y el parto prematuro. Se cree que las infecciones subclínicas del feto, el líquido amniótico y las membranas o la placenta pueden contribuir al comienzo del parto prematuro y al nacimiento de niños prematuros. Finalmente, la infección puede producirse por la aspiración del contenido del canal del parto o la colonización de las superficies mucosas durante el paso a través de este canal, lo que lleva a la neumonía, seguido de la bacteriemia y la sepsis el día 1 o después; este puede ser el modo por el que se adquieren *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli* y EGB.

Tradicionalmente, la definición de sepsis ha incluido el aislamiento de un patógeno de un fluido corporal normalmente estéril, como la sangre o el líquido cefalorraquídeo (LCR). Sin embargo, como las características clínicas de la sepsis pueden ser inducidas por potentes citocinas proinflamatorias, el término síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) también se ha utilizado para describir la sepsis neonatal. ²

2.2. Epidemiología de sepsis neonatal

La epidemiología de la sepsis neonatal ha ido cambiando con el tiempo. La incidencia de la sepsis neonatal de inicio temprano ha disminuido desde la década de 1990 debido a la introducción de la detección universal de estreptococos del grupo B en mujeres embarazadas y la profilaxis antibiótica intraparto. Sin embargo, las tasas de sepsis neonatal de inicio tardío se han mantenido relativamente iguales. ¹ La tasa general de sepsis de aparición temprana, definida como un cultivo bacteriano positivo en sangre o LCR antes de las 72 horas de edad, fue de 0,98 infecciones por 1000 nacidos vivos, con tasas inversamente relacionadas con el peso al nacer (10,96 por 1000 nacidos vivos para 401–1500 g de peso al nacer, 1,38 para 1501–2500 g de peso al nacer, 0,57 para >2500 g de peso al nacer), datos obtenidos en un estudio transversal de los registros contenidos en la Encuesta Nacional de Alta Hospitalaria de EE. UU. ²

En los Estados Unidos, la incidencia de sepsis de inicio temprano con hemocultivos positivos se estima en 0,77 a 1 por cada 1000 nacidos vivos.⁴ Aunque aproximadamente del 7% al 13% de todos los recién nacidos son investigados por sepsis, solo del 3% al 8% tienen cultivos positivos. La administración materna de antibióticos y el bajo volumen de sangre obtenido para el hemocultivo podrían explicar la baja tasa de hemocultivos positivos. La incidencia de sepsis es significativamente mayor en los prematuros, así como en aquellos con muy bajo peso al nacer (<1000 gramos). Los varones tienen un mayor riesgo de sepsis y meningitis, especialmente con bacilos entéricos gramnegativos.¹

En México, la sepsis bacteriana del recién nacido (RN) es la segunda causa de muerte (12,3%), en pacientes de uno a seis días de vida. Según un estudio realizado en México en 2015, la incidencia de la sepsis neonatal de inicio tardío fue de 4,7 eventos por 1.000 RN vivos. El 72% de las bacterias aisladas correspondió a bacilos gramnegativos. Los factores asociados a dicha patología fueron la edad materna ≤ 15 años (OR 3,50; IC 95% 1,56-7,85), ruptura de membranas > 18 h (OR 2,65; IC 95% 1,18-5,92), fiebre materna (OR 6,04; IC 95% 1,54-23,6), peso al nacimiento ≤ 2.500 g (OR 4,82; IC 95% 2,38-9,75) y edad gestacional < 37 semanas (OR 3,14; IC 95% 1,58-6,22).⁵

2.3. Fisiopatología de la sepsis neonatal

2.3.1. Sepsis de inicio temprano

La sepsis neonatal de inicio temprano ocurre en el útero a partir de bacterias transplacentarias o, más comúnmente, ascendentes que ingresan al útero desde el entorno vaginal después de la ruptura de la membrana. Además, el recién nacido puede infectarse cuando se expone a bacterias, virus u hongos potencialmente patógenos durante el paso por el canal de parto. El canal de parto humano está colonizado con organismos bacterianos aerobios y anaerobios que pueden transmitirse verticalmente a partir de una infección ascendente del líquido amniótico o una infección natal del recién nacido durante el trabajo de parto o el parto.

La corioamnionitis, a menudo denominada infección intraamniótica, es una inflamación aguda de las membranas fetales, probablemente debida a una infección bacteriana.²

La corioamnionitis resulta de la invasión microbiana del líquido amniótico, a menudo como resultado de la ruptura prolongada de la membrana corioamniótica. El síndrome clínico de corioamnionitis puede incluir signos y síntomas maternos (fiebre, leucocitosis, secreción turbia u olorosa y sensibilidad en la parte inferior del abdomen) y signos fetales (la taquicardia es la más común). La corioamnionitis también puede presentarse de manera asintomática con anomalías patológicas o de laboratorio que respaldan el síndrome. La tasa de corioamnionitis histológica está inversamente relacionada con la edad gestacional al nacer y directamente relacionada con la duración de la ruptura de la membrana. *Ureaplasma parvum* y *Ureaplasma urealyticum*, ambos micoplasmas genitales, son las bacterias más comunes aisladas de placentas con corioamnionitis histológica y del líquido amniótico.⁶

Los organismos más comunes asociados con la sepsis neonatal de aparición temprana son *Streptococcus agalactiae* (GBS) y *Escherichia coli*. En casi 400 000 nacidos vivos entre 2006 y 2009 en centros neonatales académicos de EE. UU., 389 recién nacidos tuvieron una infección de aparición temprana (0,98 casos por 1000 nacidos vivos) con un 43 % debido a GBS (0,41 por 1000 nacidos vivos) y 29% a *E. coli* (0,28 por 1000 nacidos vivos). La mayoría de los bebés con infecciones por GBS nacieron a término (73 %), aunque el 81 % de los que tenían infecciones por *E. coli* fueron prematuros; las tasas de infección aumentaron con la disminución del peso al nacer. La tasa de letalidad general fue del 16%, pero estaba inversamente relacionada con la edad gestacional: 54 % a las 22–24 semanas, 30 % a las 25–28 semanas, 12 % a las 29–33 semanas y 3 % a más de 37 semanas de gestación. Aunque el 9% de los bebés con sepsis por GBS y el 33% de los bebés con sepsis por *E. coli* murieron, el riesgo de muerte no fue significativamente mayor para los bebés con sepsis asociada con la infección por *E. coli* en comparación con la sepsis asociada con la infección por *E. coli* después del ajuste por edad gestacional. Este estudio prospectivo mostró que, aunque el GBS sigue siendo el patógeno más frecuente de la infección de inicio temprano, ha habido un cambio de GBS a *E. coli* como el patógeno más importante asociado con la infección de inicio temprano en los recién nacidos prematuros y de muy bajo peso al nacer. A pesar de las pautas nacionales para el uso de antibióticos intraparto para reducir la transmisión vertical de la

infección por GBS, hubo oportunidades notables perdidas para la quimioprofilaxis intraparto de GBS. ^{1-2, 7}

2.3.2. Sepsis de inicio tardío o adquirida

Durante los primeros 3 meses de vida, el sistema inmunitario innato, incluidos los fagocitos, las células asesinas naturales, las células presentadoras de antígenos y el sistema del complemento, proporcionan una defensa contra los patógenos. La disminución de la función de los neutrófilos y las bajas concentraciones de inmunoglobulinas aumentan la susceptibilidad de los recién nacidos prematuros a la infección invasiva. A medida que los bebés crecen, están expuestos a organismos ambientales que pueden ser patógenos para aquellos con un sistema inmunitario inmaduro. El contacto con el personal del hospital, los miembros de la familia, las fuentes nutricionales y el equipo contaminado representan oportunidades para la exposición a patógenos. La contaminación de las manos es la fuente más común de infecciones posnatales en los bebés ingresados en el hospital, lo que subraya la importancia de la higiene de las manos.

Las infecciones del torrente sanguíneo de inicio tardío ocurren con mayor frecuencia en recién nacidos con acceso venoso central que en lactantes sin acceso venoso central, que suelen ser mayores, y es más probable que estas infecciones se atribuyan a organismos grampositivos, incluidos estafilococos coagulasa negativos y estreptococos. ⁶

La sepsis neonatal de inicio tardío también puede estar asociada con EGB, *E. coli*, otros aerobios gramnegativos o infección por *L. monocytogenes*. La incidencia de listeriosis neonatal ha disminuido sustancialmente en los últimos años. ⁸

Sin embargo, en la unidad de cuidados intensivos neonatales, los estafilococos coagulasa negativos son los patógenos más comúnmente aislados en recién nacidos con sepsis de inicio tardío. *Staphylococcus aureus* también se asocia con sepsis de inicio tardío, más comúnmente en recién nacidos con catéteres de acceso vascular. La incidencia global de *S. aureus* fue de 0,6 por 1000 nacidos vivos y de 23 por 1000 nacidos vivos en lactantes de menos de 1500 g. Otras causas poco frecuentes de sepsis tanto temprana como tardía son *Streptococcus pyogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Enterococcus faecalis*, y en recién nacidos en la comunidad, *Streptococcus pneumoniae*. ²

Además, *Neisseria meningitidis*, *Ureaplasma spp* y *Mycoplasma hominis* se han asociado con sepsis de aparición temprana, meningitis, neumonía, osteomielitis y abscesos cerebrales. La prevalencia de patógenos varía considerablemente según el entorno internacional, con una carga notable aportada por organismos Gram-negativos en áreas de escasos recursos. ⁹

Las causas virales más comunes de sepsis son el virus del herpes simple (HSV) y las infecciones por enterovirus, las cuales se asocian más frecuentemente con presentaciones de aparición tardía. Las infecciones neonatales por HSV se asocian con una morbilidad y mortalidad sustanciales. ²

Candida spp es la tercera causa más común de sepsis neonatal de inicio tardío en lactantes de bajo peso al nacer (<1500 g), con la aparición de *Candida parapsilosis* como un patógeno importante en recién nacidos con acceso venoso central. Se han informado variaciones geográficas, con una incidencia relativamente menor de infección por *Candida parapsilosis* en Europa en comparación con América del Norte y Australia. Al igual que con otras infecciones neonatales, los factores de riesgo incluyen prematuridad, colonización gastrointestinal y cateterismo vascular, lo que sugiere que el control de la transmisión en el hospital ambiente podría prevenir la colonización y la infección. En una cohorte de observación prospectiva de 1515 bebés con 1000 g de peso al nacer o menos que recibieron atención en uno de los 19 centros médicos académicos en los EE. UU. variabilidad al centro. Los factores de riesgo potencialmente modificables incluyeron catéteres venosos centrales, recibir antibióticos prenatales y de amplio espectro, incluidas cefalosporinas de tercera generación, recibir emulsión de lípidos por vía intravenosa, corticosteroides posnatales, medicamentos antiácidos y la presencia de un tubo endotraqueal. ¹⁻³

2.3.3. Fisiopatología molecular

La cascada inflamatoria empieza con la activación de los macrófagos por constituyentes de la pared bacteriana, toxinas o enzimas. Pueden liberarse varias citocinas proinflamatorias, como la interleucina (IL) 6, la IL-8 y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α). Estas citocinas pueden

alterar la permeabilidad vascular y el tono vascular, reducir la contractilidad miocárdica, activar los sistemas de la coagulación, aumentar la resistencia vascular pulmonar y activar otras células fagocíticas como los polimorfonucleares (PMN). Lo ideal es que se equilibren las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias; sin embargo, este no suele ser el caso, y las bacterias persisten con sus posteriores consecuencias. Es frecuente que, en los recién nacidos, y en particular en los niños prematuros, se produzca una diseminación de bacterias a otros órganos como las meninges, los riñones y el hueso.³

2.3.4. Fisiopatología cardiovascular

Las complicaciones cardiovasculares, el daño de los miocitos y la modificación del flujo sanguíneo cardíaco inducida por mediadores de la inflamación son las consecuencias de la sepsis neonatal en los recién nacidos. Existe variación en los signos y síntomas clínicos de sepsis en función de la edad gestacional y la gravedad de la infección.

Los cambios circulatorios transicionales en el nacimiento y en las primeras 12-24 h después del nacimiento denotan un período de vulnerabilidad circulatoria único, en especial para los niños prematuros extremos. Durante la adaptación posnatal normal, la resistencia vascular pulmonar cae, la resistencia vascular sistémica aumenta con la exclusión placentaria de la circulación, el conducto arterioso se cierra y el agujero oval es cerrado por el gradiente de presión auricular inverso. Durante este marco de tiempo, el ventrículo izquierdo debe duplicar su gasto. Dado que el aparato cardiovascular de los niños muy prematuros está adaptado al ambiente intrauterino de baja resistencia y su miocardio es inmaduro, no nos sorprende que tenga dificultades durante este período crítico. Además, el desarrollo de factores de regulación, como el estado de asignación de órgano vital del prosencéfalo y el acoplamiento demanda-aporte cerebral, hacen de la adaptación cardiovascular del neonato muy prematuro un proceso aún más complejo.¹⁻³

Aunque la evidencia clínica de afectación circulatoria es una característica importante de muchos procesos infecciosos en el recién nacido, existe escasa información respecto a la hemodinámica en el shock séptico neonatal.

El choque de calor se define por una vasodilatación significativa que conduce a una baja resistencia vascular sistémica, lo que produce hipotensión, tiempo de llenado capilar rápido, pulsos periféricos limitados y piel enrojecida. Por el contrario, el choque por frío es un estado vasoconstrictor que causa extremidades frías o pálidas, llenado capilar retrasado y pulsos periféricos débiles. Inicialmente, la presión arterial puede ser falsamente tranquilizadora, ya que permanece elevada a pesar de un gasto cardíaco inadecuado debido a una marcada vasoconstricción periférica.

Los cambios en la resistencia vascular sistémica asociados con la sepsis pueden tener implicaciones significativas en la mecánica cardíaca. La vasodilatación periférica puede provocar un menor retorno venoso sistémico y una disminución de la precarga del corazón derecho. La taquicardia puede compensar para mantener el gasto cardíaco, aunque no de manera adecuada ni indefinida, aunque esto genera un perfil cardíaco hiperdinámico, este estado vasodilatador parcialmente compensado puede finalmente resultar en gastos ventriculares por debajo del rango normal, particularmente en recién nacidos prematuros. Además, la disminución del retorno venoso y la precarga del corazón izquierdo pueden reducir el rendimiento sistólico del ventrículo izquierdo a través de los mecanismos de Frank-Starling, lo que podría exacerbar el impacto adverso directo de la inflamación en la contractilidad miocárdica. Estos eventos en la función sistólica elevan la presión diastólica final del ventrículo izquierdo, comprometiendo su llenado e incluso puede afectar negativamente al ventrículo derecho a través de la interdependencia ventricular. El llenado y la función del ventrículo derecho también pueden verse directamente comprometidos en el contexto de estados de resistencia vascular pulmonar elevados.

Asimismo, la resistencia vascular sistémica elevada asociada con la fisiología del shock frío puede tener efectos adversos importantes sobre el miocardio. Se sabe que el corazón neonatal, aún más en el caso de los recién nacidos prematuros, es muy intolerante a los aumentos agudos de la poscarga, lo que puede provocar disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, volumen sistólico bajo y un aumento posterior de las presiones telesistólica y telediastólica. Inicialmente, el ventrículo izquierdo puede adaptarse, al menos parcialmente, para mantener su volumen sistólico aumentando la fuerza contráctil inherente, la taquicardia y

la dilatación. Sin embargo, tanto la reserva contráctil como la capacidad de aumentar el volumen sistólico por dilatación están limitadas en el corazón prematuro, lo que hace que estos pacientes sean más vulnerables a la disfunción ventricular, al bajo volumen sistólico y, en consecuencia, al empeoramiento de la hipotensión y el shock.¹⁰⁻¹¹ Otro estudio también halló algún gasto ventricular izquierdo en niños prematuros con shock comparados con un grupo control, lo que sugiere la vasodilatación como el factor fisiopatológico dominante. Sin embargo, debido a la significativa alta proporción de neonatos en el grupo séptico que tenían persistencia del conducto arterioso, el alto gasto ventricular izquierdo en ese estudio puede deberse, al menos en parte, a la presencia de cortocircuito izquierda-derecha más que a un flujo sistémico elevado per se.¹² Los mediadores del shock séptico caliente neonatal son aún inciertos, pero, en la sepsis adulta, la liberación de citocinas desregulada y el aumento de producción de óxido nítrico, así como la deficiencia en la producción de vasopresina, podrían desempeñar un papel importante. El significado de esto en la sepsis del recién nacido no está del todo claro, pero podría tener relevancia en la hipotensión refractaria a vasopresores observada en bebés prematuros.¹³

Las vías inflamatorias activadas en la sepsis pueden tener un impacto directo en el tono vascular y la función cardíaca, y desempeñar un papel fundamental en la definición de la presentación clínica hemodinámica. La respuesta del huésped a la sepsis induce la activación del sistema inmunitario y una respuesta endotelial. En su estado nativo, el endotelio y sus componentes tienen múltiples funciones, incluida la función de barrera y la regulación vasomotora. La liberación de mediadores inflamatorios en la sepsis puede comprometer la integridad de la pared endotelial a través de la destrucción de las uniones comunicantes; la fuga endotelial subsiguiente provoca desplazamientos de líquido a los espacios extravasculares, reduciendo el volumen de sangre circulante y, posteriormente, la precarga cardíaca. La inflamación también puede comprometer el glucocáliz endotelial, liberando óxido nítrico (NO) y endotelina, dos mediadores predominantes del tono vascular, lo que resulta en alteraciones en el flujo sanguíneo a los órganos. En adultos con sepsis, el NO en su forma inducible juega un papel en la vasodilatación arteriolar y se ha encontrado que la disfunción microvascular y la activación de las vías de señalización del NO disminuyen la respuesta de los miocitos cardíacos a los agonistas beta-adrenérgicos, modulan el tono vascular pulmonar y causan hiporeactividad vascular. Los niveles elevados de endotelina, un potente vasoconstrictor, se han correlacionado con la gravedad de la enfermedad y la disfunción miocárdica en la sepsis. Entre los recién nacidos, también se ha encontrado que los bebés bacteriémicos tienen niveles más altos de NO y endotelina en comparación con los pacientes no infectados, lo que indica un papel fisiopatológico potencialmente similar. La expresión relativa de estos mediadores puede dictar el fenotipo vasoactivo y su gravedad en pacientes con sepsis. Además, cuando las vías proinflamatorias en la sepsis no se contrarrestan adecuadamente con mecanismos antiinflamatorios, puede ocurrir una inflamación desregulada o un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), lo que compromete aún más la perfusión microcirculatoria y el suministro de oxígeno. Aunque los recién nacidos generan una menor cantidad de citoquinas inflamatorias en comparación con los adultos, SIRS puede complicar el curso clínico para muchos pacientes. Además, la inflamación puede afectar directamente al corazón. En modelos animales de sepsis, se ha demostrado que varias citoquinas deprimen la contractilidad cardíaca, alteran la autorregulación arterial coronaria, y desencadenan una infiltración intersticial excesiva de mediadores inflamatorios en el miocardio.^{12,14}

Además de los factores fisiológicos específicos de órganos destacados anteriormente, existen consideraciones estructurales y funcionales cardiovasculares reguladas por el desarrollo que pueden regir el fenotipo hemodinámico general y la capacidad para acomodar estados fisiológicos alterados en recién nacidos prematuros. Estructuralmente, el corazón inmaduro tiene menos masa, menos miofibrillas cada vez menos organizadas, menos mitocondrias (lo que equivale a una menor inotropía inherente y reserva contráctil), menos canales de calcio tipo L y túbulos T menos profundos, lo que resulta en una menor capacidad para facilitar la liberación de calcio de las reservas sarcoplásmicas (lo que equivale a una menor capacidad para generar fuerza contráctil y relajación activa), un mayor contenido general de colágeno, así como una mayor proporción de rigidez de colágeno tipo I creciente a tipo III que aumenta la elasticidad (lo que equivale a una mayor rigidez), menos innervación adrenérgica y menor densidad de adrenerreceptores.¹⁵ Funcionalmente, estas diferencias anatómicas se traducen en una menor reserva funcional en respuesta a condiciones de carga y estrés alterados, menor

rendimiento diastólico, menor capacidad para aumentar el volumen sistólico en respuesta a aumentos en la precarga, y una mayor tendencia a la disfunción sistólica y menor volumen sistólico frente a aumentos agudos en la poscarga. Si bien pueden ocurrir variaciones individuales, la respuesta fisiológica predominante a la sepsis en el sistema vascular también parece estar regulada por el desarrollo. En pacientes adultos, se sabe que la fisiología predominante es la del choque térmico, mientras que, en los niños, la sepsis tiende a producir principalmente una fisiología del choque frío. Los estudios fisiológicos en bebés prematuros, similares a los de los adultos, han demostrado que la fisiología del choque térmico es el fenotipo predominante. Se postula que esto se debe a una capacidad disminuida para regular el tono vascular durante el shock, en parte debido a un desequilibrio inherente del sistema nervioso autónomo caracterizado por un impulso parasimpático relativamente alto. La insuficiencia suprarrenal relativa, al disminuir la resistencia vascular sistémica, también puede ser un factor contribuyente en los recién nacidos prematuros. Además, los recién nacidos prematuros tienen una resistencia vascular sistémica elevada en virtud de un lecho vascular de menor capacidad, que, en combinación con la enfermedad pulmonar preexistente que a menudo se observa en estos pacientes, los coloca en un mayor riesgo de complicaciones vasculares pulmonares, como hipertensión pulmonar aguda y edema pulmonar.¹²⁻¹⁶

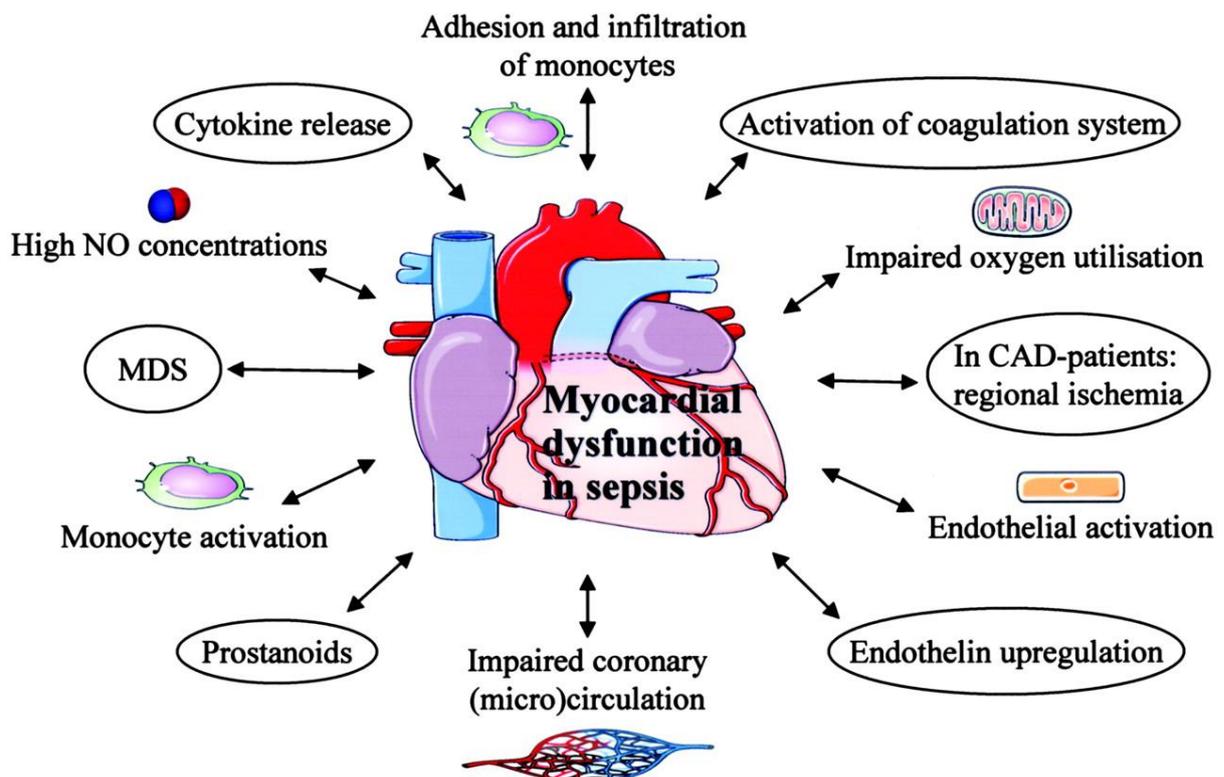


Figura 1. Sinopsis de los posibles mecanismos subyacentes en la disfunción miocárdica séptica. MDS: sustancia depresora del miocardio (ej. lipopolisacaridos).¹⁶

2.4. Factores de riesgo

2.4.1. Factores de riesgo infantil

El factor neonatal más importante que predispone a la infección que podría resultar en sepsis es la prematuridad o el bajo peso al nacer. Los recién nacidos prematuros con bajo peso al nacer tienen una incidencia de infección de 3 a 10 veces mayor que los recién nacidos a término con peso normal al nacer. La disfunción inmunitaria y la ausencia de anticuerpos IgG maternos adquiridos por vía transplacentaria en bebés prematuros podrían aumentar el riesgo de infección. Además, los bebés prematuros a menudo requieren acceso intravenoso prolongado, intubación endotraqueal u otros procedimientos invasivos que brindan una puerta de entrada o deterioran los mecanismos de barrera y limpieza, lo que los coloca en un mayor riesgo de infecciones adquiridas en el hospital.²

Además, las concentraciones neonatales más bajas de 25-hidroxivitamina D se han asociado con sepsis de aparición temprana.¹⁷

2.4.2. Factores de riesgo maternos

La historia materna proporciona información importante sobre la exposición a enfermedades infecciosas, la colonización bacteriana, la inmunidad (natural y adquirida) y los factores de riesgo obstétricos (prematuridad, rotura prolongada de membranas de 18 horas o más, corioamnionitis e infecciones del tracto urinario). Las tasas de ataque de sepsis neonatal aumentan sustancialmente en lactantes de bajo peso al nacer en presencia de corioamnionitis materna. Los factores que influyen en cómo y si la colonización infantil resulta en una enfermedad, incluida la prematuridad, la enfermedad subyacente, los procedimientos invasivos, el tamaño del inóculo, la virulencia del organismo infectante, la predisposición genética, el sistema inmunitario innato, la respuesta del huésped y la adquisición de anticuerpos IgG maternos transplacentarios, no son completamente entendido. La aspiración o ingestión de bacterias en el líquido amniótico puede provocar neumonía congénita o infección sistémica, con manifestaciones que suelen aparecer antes del parto (sufrimiento fetal y taquicardia), en el momento del parto (apnea, dificultad respiratoria y shock) o después de un período latente de unos pocos horas a 1-2 días (dificultad respiratoria, inestabilidad hemodinámica o shock). Además, la bacteriuria materna por GBS, indicativa de una gran carga de colonización por GBS, representa un riesgo notable de adquisición de infección neonatal por GBS.

La reanimación al nacer, incluida la intubación endotraqueal emergente o la inserción de un catéter vascular umbilical, se asocia con un mayor riesgo de infección bacteriana. Esta infección puede deberse a la exposición a organismos asociados con la colonización materna en el momento del nacimiento o la adquisición de patógenos translocados durante los procedimientos asociados con la reanimación.¹⁻³

2.5. Diagnóstico de sepsis neonatal

2.5.1. Diagnóstico clínico

Hay una gran variabilidad en las presentaciones clínicas de los recién nacidos con sepsis bacterianas de inicio precoz, alteraciones en el estado neurológico anómalo tales como irritabilidad, letargo, mala alimentación. Temperatura anómala expresada ya sea hipotérmico o hipertérmico, cuanto más anormal sea la temperatura el primer día, mayor será el riesgo de muerte hospitalaria en niños con sepsis.¹⁸ Apnea. Problemas hemorrágicos tales como petequias, púrpura, exudación sanguinolenta. Afectación cardiovascular expresada con taquicardia, hipotensión, mala perfusión. Cianosis. Síntomas digestivos que van desde distensión abdominal, vómitos, hasta diarrea. Ictericia. Dificultad respiratoria desde taquipnea, aumento del trabajo respiratorio, hasta hipoxemia. Crisis epilépticas.

Los síntomas iniciales pueden ser pocos y pueden incluir apnea sola o taquipnea con retracciones, aleteo nasal, gruñidos o taquicardia. Las complicaciones posteriores de la sepsis pueden incluir insuficiencia respiratoria, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca, shock, insuficiencia renal, disfunción hepática, edema o trombosis cerebral, hemorragia o insuficiencia suprarrenal, disfunción de la médula ósea (neutropenia, trombocitopenia, anemia) y coagulación intravascular diseminada.

Las presentaciones no infecciosas de insuficiencia orgánica pueden simular la presentación clínica de la sepsis neonatal. Además, las causas infecciosas y no infecciosas pueden coexistir en el mismo huésped. Por ejemplo, las observaciones clínicas han demostrado que el síndrome de dificultad respiratoria secundario a la deficiencia de surfactante puede estar presente en la neumonía bacteriana.²⁻³

2.5.2. Diagnóstico de laboratorio

Se han evaluado muchas pruebas analíticas para los recién nacidos con posibles sepsis, y los resultados deben interpretarse con precaución, evaluando la sensibilidad y especificidad de una prueba particular. La sensibilidad de una prueba se define como la proporción de sujetos con una sepsis demostrada o probable en los que el resultado es anómalo; la especificidad es la proporción de niños sanos o no infectados en los que el resultado es normal. Lo ideal es que una prueba tenga una elevada sensibilidad y una elevada especificidad, pero esto pocas veces se consigue. La sensibilidad alta es la característica más deseable cuando nos enfrentamos a enfermedades graves o tratables como la sepsis neonatal. Como la sepsis se trata generalmente con antibióticos que tienen una baja toxicidad, las pruebas diagnósticas no

necesitan ser muy específicas, pero sí muy sensibles, lo que permitirá excluir todas las sepsis.¹⁻³

La sospecha de sepsis neonatal se basa principalmente en las características clínicas, pero estas manifestaciones pueden ser sutiles e inespecíficas y también se encuentran en enfermedades no infecciosas. Los parámetros de laboratorio pueden ayudar a identificarlo, pero también ofrecen una baja especificidad y pueden estar alterados en otras condiciones, como sufrimiento fetal o hipoxia-isquemia. El hemocultivo, a pesar de ser el estándar de oro para el diagnóstico, puede tener una sensibilidad disminuida en recién nacidos por diversos factores, como la bacteriemia con baja carga bacteriana, el uso de profilaxis antibiótica intraparto o la dificultad para extraer el volumen de sangre necesario.³⁵

2.5.2.1. Recuento de leucocitos e índices de neutrófilos

Dentro de las pruebas diagnósticas comúnmente utilizadas en el abordaje de sepsis neonatal se encuentra el recuento total y diferencial de glóbulos blancos, el recuento de neutrófilos absolutos e inmaduros y la proporción de neutrófilos inmaduros a totales (I/T).

El límite inferior del recuento total de neutrófilos se eleva a 7.200 células/ μ l a las 12 h de edad, y después disminuye a aproximadamente 1.720 células/ μ l a las 72 h de edad. Por el contrario, la relación I/T es máxima al nacer y después disminuye a 0,12 pasadas las 72 horas de edad. Se encontró que la puntuación I/T es predictiva cuando se usa en combinación con recuentos de glóbulos obtenidos a más de 4 horas de edad. Sin embargo, los recuentos de glóbulos blancos anormales también podrían deberse a la exposición fetal a la inflamación en el útero y no a la sepsis, como se observa con frecuencia después de la corioamnionitis materna. Parece que el principal beneficio del recuento de leucocitos es su valor predictivo negativo, ya que los valores seriados normales hacen que sea poco probable que un cultivo de sangre o LCR sea positivo. También vale la pena señalar que los valores de leucocitos son dinámicos durante las primeras 12 h de vida, por lo que las mediciones en serie durante 24 h pueden ser más informativas que una sola evaluación.

Hay varios trastornos clínicos que influyen en el recuento total de neutrófilos. El llanto prolongado, el síndrome de aspiración de meconio, la fiebre materna y la asfisia se asocian a un incremento del recuento total de neutrófilos, y puede haber un aumento del total de formas inmaduras del neutrófilo, así como un aumento de la relación I/T. La hipertensión materna se asocia a un descenso en el recuento total de neutrófilos. A elevadas altitudes hay un límite superior mayor de valores de neutrófilos. Aproximadamente en dos tercios de los recién nacidos con sepsis, el recuento total de neutrófilos es anómalo. La neutropenia es el mejor factor predictivo de sepsis, mientras que la neutrofilia no se correlaciona bien. La relación I/T se considera la de mayor sensibilidad entre todos los índices de neutrófilos.¹⁻³

2.5.2.2. Recuentos de plaquetas

Aproximadamente el 25-30% de los recién nacidos muestran una trombocitopenia en el momento del diagnóstico de la sepsis, y la frecuencia aumenta durante el curso de la infección. La destrucción acelerada de plaquetas y posiblemente su menor producción debida a los productos bacterianos sobre la médula ósea son los mecanismos subyacentes de la trombocitopenia en los recién nacidos infectados. Puede verse una coagulación intravascular diseminada en algunos niños con sepsis grave.³

2.5.2.3. Cultivos microbiológicos

Tradicionalmente, la sepsis neonatal confirmada por laboratorio se diagnostica aislando el agente causal de un sitio del cuerpo normalmente estéril (sangre, LCR, orina y líquido pleural, articular y peritoneal). Para optimizar el diagnóstico, son esenciales muestras de volumen adecuado obtenidas asépticamente. Para hemocultivos, se debe obtener un mínimo de 0,5 a 1 ml de sangre, preferiblemente de dos venopunciones diferentes de dos sitios separados. Es más probable que los patógenos verdaderos estén presentes en ambas muestras de cultivo. En presencia de un catéter venoso central, lo ideal sería obtener hemocultivos simultáneamente, uno de un periférico y otro de un catéter vascular para poder evaluar el tiempo diferencial hasta la positividad. Esto facilita la identificación de la bacteriemia periférica frente a las infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con el catéter.

La mayoría de los resultados positivos de los hemocultivos se detectan en las primeras 24-48 h usando las nuevas técnicas. Sin embargo, el uso de la profilaxis antibiótica durante el parto en madres colonizadas por EGB o sospecha de amnionitis debida a esta causa puede reducir

la capacidad de detectar la bacteriemia en los recién nacidos. En un recién nacido a término que continúa asintomático al empezar el tratamiento antibiótico, se recomienda detener su administración si los resultados del hemocultivo siguen siendo negativos tras 48 h. Sin embargo, la decisión de suspender el tratamiento con antibióticos debe incluir la evaluación del estado clínico del niño y no solo apoyarse en el resultado negativo del hemocultivo. Cuando la sospecha de sepsis es alta, se debe considerar continuar el tratamiento antibiótico durante un ciclo completo a pesar de los resultados negativos del hemocultivo.

La frecuencia de resultados positivos del urocultivo en recién nacidos con una sepsis de inicio precoz es relativamente baja, y es inusual encontrar una bacteriuria en recién nacidos con resultados negativos del hemocultivo. Los recién nacidos con sepsis de inicio precoz tienden a tener una frecuencia mayor de resultados positivos en el urocultivo. En la era de la profilaxis antibiótica generalizada durante el parto en la madre, los resultados positivos del urocultivo pueden verse oscurecidos por la excreción de los antibióticos en la orina de los recién nacidos. Cuando se encuentra una pielonefritis en los recién nacidos, probablemente represente una siembra metastásica del riñón durante un brote de bacteriemia. En las primeras 72 h de vida, debido a que el rendimiento de los urocultivos es bajo, no se recomienda generalmente obtener muestras de orina. Sin embargo, en los recién nacidos mayores de 72 h, una muestra de orina recogida con una técnica aséptica (sonda urinaria o aspiración vesical suprapúbica) es una parte esencial del estudio de las sepsis.

Las punciones lumbares se posponen en los recién nacidos con cualquier inestabilidad o trastornos hemorrágicos sin corregir.^{1-3, 19}

2.5.2.4. Reactantes de fase aguda

Se han estudiado varios reactantes de fase aguda para ayudar a identificar a los recién nacidos con una probable sepsis. La mayoría de los marcadores bioquímicos que se utilizan en la actualidad derivan de componentes de la respuesta inflamatoria compleja frente a un microorganismo patógeno invasor. La disponibilidad de pruebas de estos mediadores inflamatorios y los valores de estas pruebas para ayudar al diagnóstico precoz de la sepsis neonatal son motivos de preocupación. Se sabe que las concentraciones de algunas citocinas proinflamatorias alcanzan su valor máximo con rapidez, en 1-4 h después de un estímulo septicémico. Entre los primeros marcadores están los mediadores proinflamatorios IL-1 β , IL-6, la quimiocina IL-8, el TNF- α y el interferón γ ; estos activan las defensas del huésped frente a las bacterias y otros microorganismos infecciosos, mientras que los mediadores antiinflamatorios, como la IL-4, la IL-10 y el factor de crecimiento transformador β 1, son importantes para regular y limitar la respuesta inflamatoria, con lo que evitan una reacción excesiva que podría llevar al daño orgánico y a la muerte de las células de los tejidos. La proteína C reactiva (CRP) la inducen las citocinas proinflamatorias,²⁰ y su concentración aumenta hasta un máximo a las 12-24 horas. Las ventajas de disponer de un marcador de la sepsis son claras dadas las limitaciones de los recuentos de leucocitos para predecir la sepsis neonatal. La CRP es probablemente el reactante de fase aguda más estudiado en la sepsis neonatal. Se ha promulgado ampliamente la vigilancia de las concentraciones de CRP como una forma de diagnosticar la infección neonatal y de ajustar la duración del tratamiento antibiótico en los recién nacidos con sospecha de sepsis o sepsis demostrada. Dependiendo del laboratorio, un valor de CRP de 1.8 mg/dl se considera el límite superior de la normalidad; es importante saber los valores de corte del laboratorio que da apoyo a nuestras unidades neonatales. Sin embargo, la concentración de CRP también aumenta de forma fisiológica durante los primeros 3 días del nacimiento, y por lo tanto puede ser más adecuado usar la CRP seriada o valores de corte mayores de lo normal. La CRP se produce en el hígado en respuesta a la estimulación de la citocina proinflamatoria IL-6, que producen los linfocitos T y B. Debido a que la exposición del huésped a los productos bacterianos da lugar a un incremento sustancial y rápido de las concentraciones de IL-6, parece que esta podría ser un marcador más útil que la CRP durante la fase precoz de una infección.^{1-3,20} En un estudio, la concentración de IL-6 tenía una sensibilidad del 89%, en comparación con el 60% de la CRP, al comienzo de la sospecha clínica de una infección neonatal. Se libera dentro de las 2 horas posteriores al inicio de la bacteriemia, alcanza su punto máximo a las 6 horas y finalmente disminuye durante las siguientes 24 horas. Los niveles de IL-6 están significativamente elevados hasta 48 h antes del inicio de la sepsis clínica. Los valores predictivos negativos de la IL-6 son mucho mayores que los de la CRP y esto también se vio en las concentraciones de

IL-6 en la sangre del cordón umbilical, mientras que la sensibilidad de la detección fue alta. Esta observación podría ser útil para decidir qué recién nacidos no precisan tratamiento antibiótico y en quiénes puede suspenderse el tratamiento antibiótico tras un ciclo relativamente corto. Sin embargo, al comparar los reactantes de fase aguda, se tiene la conclusión que la IL-6 es un biomarcador de diagnóstico rápido e independiente pero su sensibilidad y especificidad son inferiores a los marcadores de inflamación convencionales, incluidos CRP y PCT, por tanto, es importante no solo el seguimiento con valores de IL-6, sino un seguimiento integral con los insumos disponibles según cada unidad de cuidados neonatales.²¹

En otro estudio se evaluó el uso de los marcadores precoces (IL-6, TNF- α , IL-8, interferón γ , CRP, IL-18, la citocina antiinflamatoria IL-10, la relación I/T y la PCT, un marcador tardío de infección) en la detección de las sepsis de comienzo precoz en 123 recién nacidos. El estudio concluyó que la IL-6 combinada con la PCT era una buena medida para evaluar la infección de inicio precoz y que la relación I/T tradicional era casi tan eficiente como la IL-6. Combinando un marcador precoz como la IL-6 y la relación I/T se pueden reducir el número de pruebas diagnósticas y los valores inconcluyentes. El valor combinado de la IL-6 y de la PCT en la primera extracción de sangre tiene una sensibilidad del 71% y una especificidad del 88%.²²

La procalcitonina (PCT), la prohormona de la calcitonina, es producida principalmente por monocitos y hepatocitos y muestra un aumento significativo durante las infecciones en recién nacidos, niños y adultos. Los niveles elevados de PCT como respuesta a la infección pueden detectarse dentro de las 6 h posteriores a su inicio, alcanzan su punto máximo entre las 18 y las 24 h y permanecen elevados hasta las 48 h (la vida media de la PCT en sangre periférica es aproximadamente 24 h). La PCT, al igual que la PCR, muestra un aumento fisiológico después del nacimiento, lo que limita su valor diagnóstico en los primeros 2 a 4 días de vida.²³ Los estudios que evaluaron el potencial de la PCT como un marcador temprano de sepsis neonatal han encontrado que dentro de las primeras 48 h de vida había niveles elevados de PCT incluso en recién nacidos no infectados o sanos. Sin embargo, el aumento de los niveles de PCT es mucho más marcado en las infecciones bacterianas y fúngicas, pero no virales. En niños y neonatos después de las 72 h de vida, los valores de PCT <0,5 ng/ml parecen ser normales; los aumentos a 0,5–2 ng/ml parecen estar relacionados con inflamación no infecciosa, infecciones virales o bacterianas focales y los aumentos por encima de 2–2,5 ng/ml parecen estar relacionados con infecciones sistémicas bacterianas o fúngicas.²⁴

En un reciente ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado evaluaron el potencial de la PCT para guiar el tratamiento antibiótico en lactantes con sospecha de sepsis neonatal de inicio temprano. Encontraron que, dentro de una población con baja incidencia de infección comprobada por cultivo, la interrupción del tratamiento basado en PCT no produjo resultados adversos y la duración de la terapia con antibióticos se redujo significativamente.²⁵ En un metanálisis que evaluó el potencial diagnóstico de la PCT en la sepsis neonatal, la precisión diagnóstica pareció ser mayor en los recién nacidos con sepsis neonatal de inicio tardío que en los que tenían sepsis neonatal de inicio temprano. Además, se tuvo que tener en cuenta la heterogeneidad estadística y las diferencias en las definiciones utilizadas para la sepsis neonatal. Las ventajas de la PCT incluyen su amplia ventana diagnóstica, su especificidad para las infecciones bacterianas y su rápida reducción en respuesta a la terapia adecuada.²⁶

La síntesis de la proteína de fase aguda llamada amiloide sérico A (SAA) está regulada por las citoquinas proinflamatorias IL-6 y TNF y tiene lugar principalmente en el hígado, pero también ocurre en las células del músculo liso, macrófagos, adipocitos y células endoteliales. El efecto de SAA es principalmente antiinflamatorio. Reduce la producción de prostaglandina E2 y la respiración oxidativa de los neutrófilos, contrarresta el efecto pirogénico de varias citoquinas, inhibe la activación plaquetaria, controla negativamente la producción de anticuerpos e induce la secreción de colagenasa por los fibroblastos. Se ha descubierto que el SAA libre posee propiedades similares a las de las citocinas que inducen la quimiotaxis de neutrófilos, granulocitos y linfocitos T. Las diferencias con la proteína CRP de fase aguda incluyen un aumento más temprano y más pronunciado en la respuesta de fase aguda, que ocurre no solo en infecciones bacterianas sino también virales. Un estudio se propuso definir los niveles normales de SAA en individuos sanos e informó niveles medios de SAA de 0,758 mg/l (rango: 0,758–3,000) para la sangre del cordón umbilical y 1,516 (0,758–10,580) para 35 recién nacidos en cada grupo. Durante la sepsis neonatal, se ha informado un aumento de 1000 veces en la concentración sérica de SAA, y se han encontrado niveles elevados en la sepsis de inicio

temprano y tardío. En un metanálisis, que consta de un total de nueve estudios, se encontró que la precisión diagnóstica de SAA en la sepsis neonatal (medida de 8 a 96 h después del inicio de la infección) era comparable a la de CRP y PCT. Sin embargo, los hallazgos nuevamente se vieron limitados por la heterogeneidad de los grupos de población del estudio y los niveles de corte.²⁶

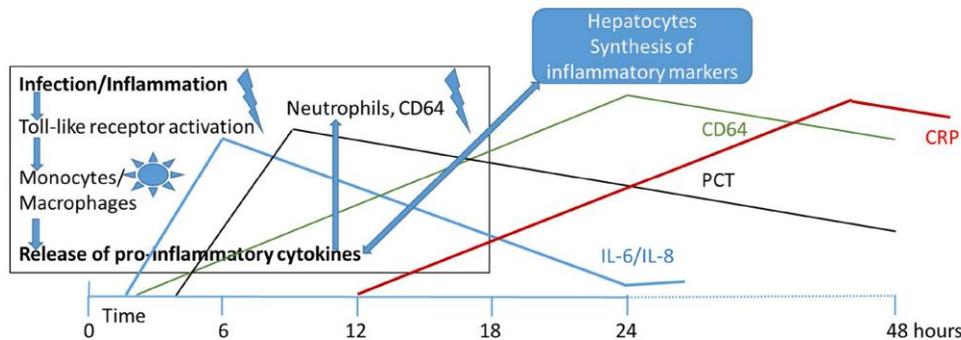


Figura 2. Inicio de procesos infecciosos/inflamatorios y liberación de marcadores inflamatorios durante las primeras 48 h de vida en sepsis neonatal de inicio temprano. IL, interleucina; PCT, procalcitonina; PCR, proteína C reactiva; CD64, grupo de diferenciación (expresión de superficie de neutrófilos).²⁶

2.5.3. Diagnóstico por algoritmo

El cribado materno universal de colonización por *S. agalactiae*, la mejor identificación de los factores de riesgo de infección y la estandarización de la profilaxis antibiótica intraparto en embarazos de riesgo han logrado una drástica reducción de la incidencia de sepsis neonatal de inicio temprano en las últimas décadas.

Esto ha llevado a diversas sociedades científicas a plantearse un cambio en las estrategias de detección, y las últimas guías de manejo publicadas por la Academia Americana de Pediatría y varias publicaciones sugieren que la observación clínica de los recién nacidos podría ser suficiente para el cribado de infecciones de transmisión vertical.²⁷⁻²⁸

Por otro lado, en los últimos años también se han propuesto otras herramientas, como la calculadora de riesgo de sepsis neonatal (disponible en <https://neonatalsepsiscalculator.kaiserpermanente.org>), cuyo uso podría reducir la tasa de hospitalización, el uso de diagnósticos y la prescripción de antibioterapia empírica innecesaria.²⁹⁻³²

Sin embargo, dada la falta de ensayos clínicos de gran envergadura, que no tiene en cuenta la presencia o ausencia de corioamnionitis y que los datos sobre su seguridad aún son escasos, su utilidad sigue siendo objeto de debate, y algunos autores desaconsejan su uso debido a al riesgo de pasar por alto casos de sepsis o bacteriemia o de retraso en el inicio de la antibioterapia.^{29,33,34}

Como parece razonable suponer que los descensos en la incidencia de sepsis reflejan un cambio en el manejo de estos lactantes, los protocolos se centran cada vez más en reducir el uso de pruebas diagnósticas y antibioterapia innecesaria. En un estudio realizado en Barcelona, España, se analizó la eficiencia y rendimiento de 3 estrategias de cribado diferentes en la detección de sepsis neonatal de inicio temprano, con el fin de identificar la estrategia con la mejor relación riesgo-beneficio para el recién nacido. Dentro de las 3 estrategias de cribado se incluyeron factores de riesgo, manifestaciones clínicas, pruebas de laboratorio y la calculadora de sepsis neonatal. Como conclusión, el uso adecuado de la calculadora de sepsis neonatal así como un abordaje estructurado de la sepsis disminuirían la realización de exámenes de laboratorio, ingresos hospitalarios y el uso de antibioterapia.³⁵

2.5.4. Diagnóstico ecocardiográfico

Las anomalías hemodinámicas entre los recién nacidos son significativamente más variables. El reconocimiento temprano y la terapia de apoyo agresiva de la disfunción miocárdica asociada a la sepsis son importantes para reducir la morbilidad y la mortalidad entre los recién nacidos. La información extra sobre el estado hemodinámico en neonatos con sepsis puede

obtenerse mediante ecocardiografía funcional, que es probablemente la única herramienta diagnóstica. Esto ayuda en la elección del soporte inotrópico y vasopresor.

2.5.4.1. Parámetros ecocardiográficos

Una medida muy sencilla y muy extendida para la valoración indirecta de la función ventricular derecha es la medida de la excursión sistólica del anillo tricúspide, que conocemos por su acrónimo en inglés (Tricuspid Annular Pulmonary Systolic Excursion - TAPSE), es decir, el desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo hacia el vértice del VD a lo largo del eje longitudinal. En recién nacidos a término, el valor medio es de 0,91 cm (0,681,150). Los valores de TAPSE varían según la edad de gestación y el peso del neonato. Su uso como indicador de la función sistólica del ventrículo derecho se propuso desde 1984 y en publicaciones posteriores se ha demostrado una correlación adecuada con ventriculografía nuclear y resonancia magnética.³⁶

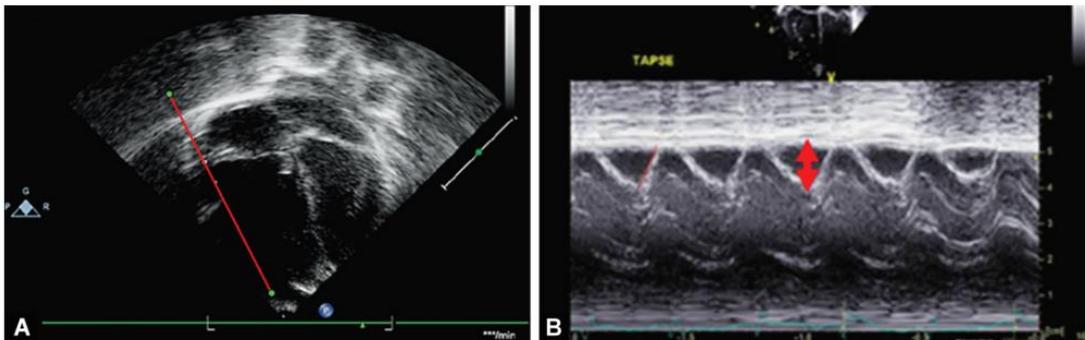


Figura 3. A y B: (A) Medición TAPSE: medición a lo largo de la pared libre de la válvula tricúspide; (B) Medición TAPSE: distancia de excursión en "modo M" medida.³⁶

Los bebés con sepsis neonatal también pueden tener un llenado diastólico alterado, aunque esto puede no ser una característica universalmente reconocida. La relajación del miocardio es un proceso activo, el flujo transmitral ocurre en dos fases: la mayor parte del llenado ocurre (onda 'E') en una fase temprana de flujo pasivo a través de la válvula AV. El tercio restante del retorno venoso al ventrículo se entrega (onda 'A') en la fase de contracción auricular tardía. La comparación de las velocidades máximas de las ondas E y A se realiza como relaciones. La mayor parte del llenado se produce durante la fase auricular en la disfunción diastólica, ya que la pared ventricular rígida impide el flujo temprano pasivo a través de la válvula mitral. Este patrón bifásico de flujo transmitral se puede examinar mediante Doppler de onda pulsada. En niños normales, el llenado E es mayor que A. En el período neonatal, la relación normal media es 1:1 en prematuros y 1.1:1 en recién nacidos a término. Una relación de <0,6:1 en prematuros y <0,7:1 en recién nacidos a término es muy sugestiva de anomalía del llenado diastólico.³⁶⁻³⁷

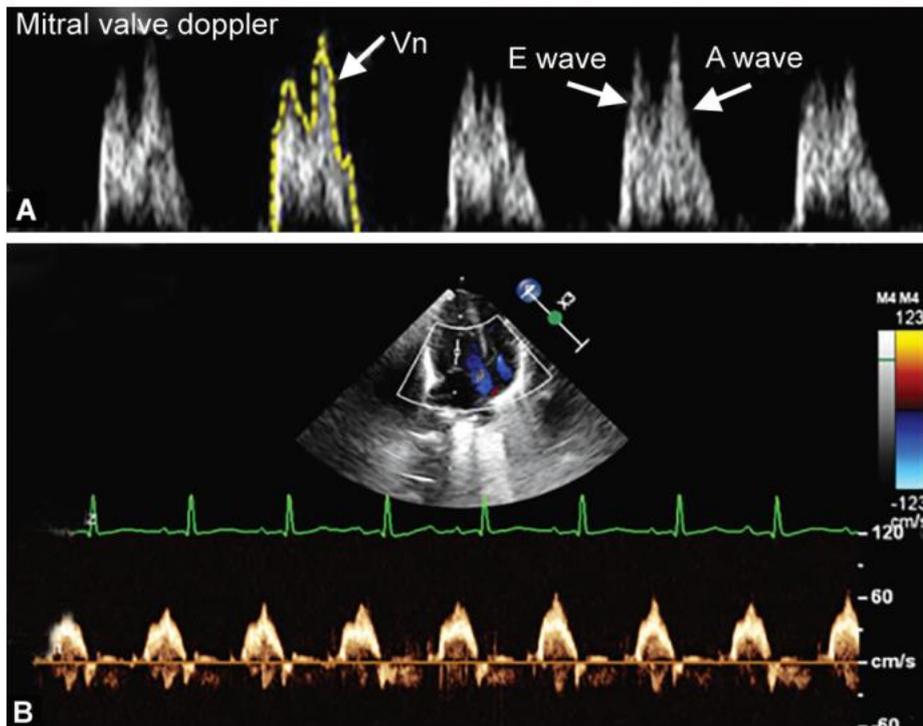


Figura. 4. A y B: valoración de la función diastólica (relación E/A). Función diastólica: 'onda E': fase de llenado ventricular pasivo. 'Onda A': fase de contracción auricular. Proporción normal 1:1. Anormalidad del llenado diastólico: E/A <0.6-0.7:1. ³⁶

En un estudio sobre las funciones del VI en recién nacidos sépticos y no sépticos, Tomerak et al.³⁷ observaron una relación E/A significativamente más baja en los recién nacidos sépticos que en los no sépticos, lo que sugiere una disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. No se notó ninguna diferencia en la función sistólica del ventrículo izquierdo entre neonatos sépticos y no sépticos. En un estudio comparativo entre recién nacidos pretermino y a término en el contexto de la sepsis neonatal, Hassan et al.,³⁸ demostraron que el grupo de pacientes sépticos a término y prematuros tenía una proporción de E y E / A en conjunto más baja y A esencialmente más alta sobre las válvulas mitral y tricúspide en comparación con el grupo de control ($p < 0.001$), lo que indica disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, también encontraron que TAPSE y MAPSE fueron significativamente más bajos en el grupo de pacientes sépticos prematuros y a término en comparación con el grupo de control. Esto indicó deterioro de las funciones miocárdicas longitudinales de los ventrículos derecho e izquierdo. También encontraron falta de diferencias significativas en la función sistólica del VI (EF y FS) entre los recién nacidos sépticos y no sépticos.

Abdel-Hady et al.³⁹ afirmaron que los índices TDI (Tissue Doppler Imaging) de la función miocárdica global (índices Tei RV y LV) fueron significativamente más altos. Considerando que, las velocidades sistólicas anulares auriculoventriculares fueron significativamente menor en los lactantes sépticos en comparación con los controles. Esto indica que la disfunción sistólica y diastólica tanto del VI como del VD en estos lactantes fue más sensible para detectar la disfunción miocárdica a través de la ecocardiografía convencional. Un estudio realizado por Nguyen et al.⁴⁰ examinó la variabilidad en la frecuencia cardíaca de los bebés que se asocia con el inicio temprano de la sepsis neonatal. Los resultados revelaron que la aparición temprana de sepsis neonatal se ha asociado con un aumento de la frecuencia cardíaca que se mide durante períodos estacionarios seleccionados al azar. La depresión cardíaca es probablemente multifactorial durante la sepsis.⁴¹

Aunque los cambios agudos en el índice de volumen diastólico final y la fracción de eyección se mantienen durante varios días, estos cambios son reversibles.

2.6. Tratamiento de sepsis neonatal

El régimen de tratamiento para la sepsis neonatal varía según varios factores de riesgo y condiciones. Los antibióticos típicos usados se discuten anteriormente. La duración de la terapia puede variar según los organismos aislados, el tipo de infección y la presencia de complicaciones neonatales. Los recién nacidos con hemocultivos positivos suelen responder al tratamiento en un plazo de 24 a 48 horas, y los cultivos y estudios repetidos suelen ser negativos a las 72 horas. Los hemocultivos positivos persistentes deben alertar a los médicos sobre un foco de siembra que debe manejarse (acceso venoso central, vegetaciones cardíacas, absceso u osteomielitis). Muchos proveedores continuarían la terapia intervencional durante 7 a 14 días según el organismo, o más si se sospechara meningitis. En algunas situaciones puede ser necesario aumentar la duración de los antibióticos. El aumento de la incidencia de la enterocolitis necrosante por resistencia a los antibióticos o la muerte son dos principios cruciales que deberían motivar a los médicos a adaptar la terapia antimicrobiana si está clínicamente indicado.¹⁻³

3. JUSTIFICACIÓN

Se ha observado que la sepsis neonatal se ha convertido en un problema grave y común entre los recién nacidos, especialmente los prematuros. El período neonatal es la etapa más crítica en la vida de los recién nacidos, y la sepsis neonatal es una de las causas más comunes de mortalidad a esta edad.

El retraso en la detección y tratamiento de la sepsis neonatal puede causar importantes secuelas e incluso la muerte del paciente, pero, por otro lado, el uso innecesario de antibióticos también tiene efectos deletéreos, como la alteración de la flora normal del recién nacido, el desarrollo de resistencia a los antimicrobianos, el aumento del riesgo de otras infecciones e incluso un aumento de la mortalidad general.

Es importante encontrar el equilibrio entre la correcta identificación de los recién nacidos con sepsis neonatal y el correcto uso de las pruebas diagnósticas y el uso racional de los antibióticos.

Nosotros proponemos en este trabajo que la realización de ecocardiograma en el contexto de sepsis neonatal en recién nacidos pretérmino, tiene beneficio en el abordaje de dicha patología, ya que, al detectarse datos de disfunción miocárdica de manera temprana, se podrá intervenir en forma y tiempo adecuados, disminuyendo así, la morbilidad y mortalidad de la sepsis neonatal.

De comprobarse estos datos, se sustentará como antecedente clínico para el posterior uso en pacientes con factores de riesgo para sepsis neonatal en recién nacidos pretérmino, ofreciendo de tal manera una alternativa para el abordaje diagnóstico.

4. HIPÓTESIS

Los factores como la disminución de la relación E/A y en TAPSE son factores predictivos tempranos en el desarrollo de la sepsis neonatal. El tamizaje ecocardiográfico temprano en recién nacidos pretérmino ayuda a delinear fenotipos hemodinámicos específicos, favoreciendo la conducta terapéutica para disminuir la mortalidad de la sepsis neonatal.

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL

Evaluar parámetros ecocardiográficos para determinar su relación con el desarrollo de la sepsis neonatal

5.2. OBJETIVOS PARTICULARES

- Evaluar la disminución en la relación E/A mediante ecocardiografía en recién nacidos pretérmino y su relación con la progresión a sepsis neonatal.
- Evaluar la disminución en TAPSE mediante ecocardiografía en recién nacidos pretérmino y su relación con la progresión a sepsis neonatal.
- Determinar la relación de las alteraciones ecocardiográficas con etapas tempranas en el desarrollo de la sepsis neonatal.

6. METODOLOGÍA

6.1. CLASIFICACIÓN Y TIPO DE ESTUDIO

- Tipo de intervención por el investigador: **No Experimental**
- Cronología de los hechos: **Prospectivo**
- Recolección de los datos: **Transversal y Longitudinal**
- Finalidad del estudio: **Analítico**

6.2. UBICACIÓN TEMPORAL Y ESPACIO

Departamento de Pediatría del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) bajo la dirección de la Dra. Perla Karina Garcia May, durante el periodo comprendido entre marzo 2021 y marzo 2023.

6.3. GRUPO DE ESTUDIO

Se utilizaron recién nacidos pretérmino, nacidos en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos.

Se analizarán factores predictivos o iniciales presentes en la sepsis neonatal obtenidos mediante ecocardiograma, tales como la relación E/A (relación entre onda de llenado ventricular temprano y contracción auricular), MAPSE (exclusión sistólica del plano del anillo mitral) y la FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo). Se hará seguimiento relacionado a sepsis neonatal mediante estudios de laboratorio tales como la proteína C reactiva, alteraciones en la biometría hemática y hemocultivo positivo.

6.3.1. ESTRATIFICACION EN DE GRUPOS

Grupo 1: Recién nacidos pretérmino sin sepsis neonatal

Grupo 2: Recien nacidos pretermino con sepsis neonatal

6.3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Recién nacidos pretérminos con datos clínicos y hematológicos de sepsis neonatal, tales como PCR, alteraciones en la biometría hemática y/o hemocultivo positivo.
- Recién nacidos pretérmino con expediente clínico completo y ecocardiograma.

6.3.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Recién nacidos a término con datos clínicos y hematológicos de sepsis neonatal
- Recién nacidos pretérmino con cardiopatías congénitas
- Recién nacidos pretérmino con sepsis neonatal con expediente clínico incompleto
- Recién nacidos pretérmino con sepsis neonatal sin ecocardiograma

6.3.4. RECURSOS HUMANOS

Como recursos humanos se tomarán: Biometría hemática, química sanguínea, proteína C Reactiva. Termómetros, jeringas, agujas, plumas, equipo médico del servicio de UCIN; equipo médico del servicio de Cardiología Pediátrica; equipo de enfermería, solicitudes de laboratorio clínico, solicitudes de Interconsulta.

6.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos y recolectados fueron vaciados en tablas de Excel para ser procesados en el software estadístico SPSS. Las variables continuas se presentan con medidas de tendencia central y de dispersión (media \pm error estándar de la media). Los valores de $p < 0.05$, se consideraron estadísticamente significativos. El análisis se realizó comparando las mediciones de E/A y TAPSE en recién nacidos pretérmino que desarrollaron sepsis, contra recién nacidos pretérmino que no desarrollaron sepsis.

6.5. VARIABLES

VARIABLE	CONCEPTUALIZACION	OPERACIONALIZACION	TIPO	UNIDAD DE MEDIDA
VARIABLES DEPENDIENTES				
RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO	Recién nacido antes de la semana 37 de gestación	Clasificación de la edad gestacional, recién nacido antes de la semana 37 de gestación	CUALITATIVA NOMINAL	Semanas de gestación
SEPSIS NEONATAL	Síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas de infección sistémica, que se confirma al aislarse en hemocultivos bacterias, hongos o virus y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida.	Clasificación del síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas de infección sistémica, que se confirma al aislarse en hemocultivo.	CUALITATIVA NOMINAL	1. Si 2. No
VARIABLES INDEPENDIENTES				
PROTEÍNA C REACTIVA	Medición de los niveles séricos de proteína C reactiva	Cuantificación de los niveles séricos de proteína C reactiva en laboratorio de la institución	CUANTITATIVA CONTINUA	mg/L
LEUCOCITOS	Medición de los niveles séricos de leucocitos	Cuantificación de los niveles séricos de leucocitos en laboratorio de la institución	CUANTITATIVA CONTINUA	Cel (10*3)/μL
RELACION A/E	Medición de la relación entre onda de llenado ventricular temprano y contracción auricular	Cuantificación de la relación entre onda de llenado ventricular temprano y contracción auricular mediante ecocardiograma	CUANTITATIVA CONTINUA	Cm/ seg
TAPSE	Medición de la exclusión sistólica del plano del anillo tricúspideo	Cuantificación de la exclusión sistólica del plano del anillo tricúspideo mediante ecocardiograma	CUANTITATIVA CONTINUA	mm
FEVI	Medición del porcentaje de fracción de eyección del ventrículo izquierdo	Cuantificación del porcentaje de fracción de eyección del ventrículo izquierdo mediante ecocardiograma	CUANTITATIVA CONTINUA	%

Tabla 1. Características, propiedades y clasificación de cada variable del estudio.

6.6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Consideraciones bioéticas: Este estudio se apegará a lo señalado por la Declaración de Helsinki y lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de investigación. Se someterá ante el Comité de Ética de Investigación del Hospital. Se protegerá la confidencialidad de la información.

7. RESULTADOS

Los resultados que a continuación se exponen ayudarán a objetar el estudio

CARACTERÍSTICAS	GRUPO SEPSIS n=Porcentaje (%)	GRUPO CONTROL n=Porcentaje (%)	-T STUDENT (*) -Correlación de spearman (#)	P
Muestra	17	17	0 (*)	1
Número de producto	13 únicos 3 gemelar 1 trillizo	11 únicos 6 gemelar	0.106 (#)	0.552
Sexo Femeninos (F) Masculinos (M)	(F) n=7 (41.2%) (M) n=10 (58.8%)	(F) n=6 (35.3%) (M) n=11 (64.7%)	1.331(*)	0.724
Semanas de gestación (SDG)	31.8820±2.232	32.705±2.663	0.612(*)	0.208
Peso (gramos)	1.329±0.344	1.518±0.302	1.178(*)	0.773
Días de vida al momento del primer ecocardiograma	5.166 ±1.850	5.939±1.750	0.761(*)	0.530
Días de vida al momento del segundo ecocardiograma	11.621±2.724	12.357±2.134	0.951(*)	0.685

Tabla 2. Características de los grupos de estudio.

7.1. ÍNDICE E/A

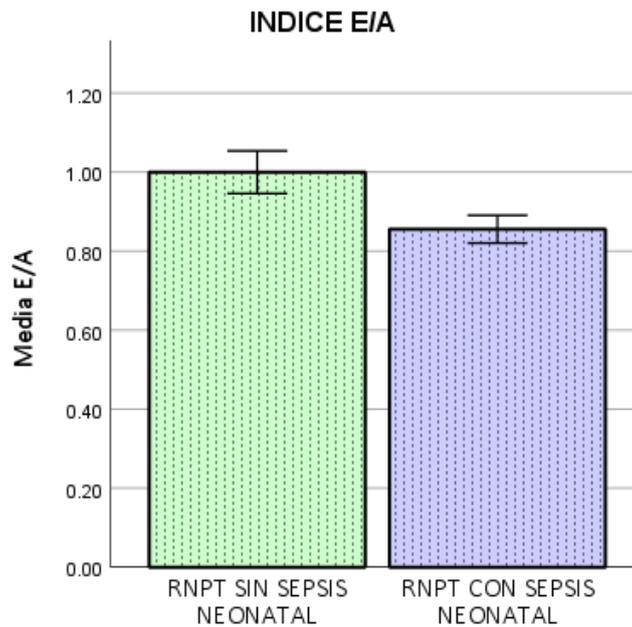
Se recabaron los datos correspondientes de la medición del índice E/A en cada grupo de estudio mediante ecocardiograma realizado en una media de 5 ± 1.8 días después del nacimiento, obteniéndose los siguientes resultados:

Índice E/A (media ± SEM)	
RNPT sin sepsis neonatal	RNPT con sepsis neonatal
1.0 ± 0.33	0.86 ± 0.32

Tabla 3 . Representación de la media ±SEM del índice E/A de los diferentes grupos de estudio. (Abreviaciones: SEM: Error estándar de la media. RNPT: Recién nacido pretérmino).

De acuerdo con el análisis de T de student para muestras independientes:

- Existe diferencia estadística significativa entre los grupos obteniéndose una p 0.001.



Gráfica 1. Representación gráfica del índice E/A en los diferentes grupos de estudio, expresado en media \pm SEM. (Abreviaciones: SEM:Error estándar de la media. RNPT: Recién nacido pretérmino).

Con los resultados obtenidos del índice E/A, se observa una tendencia a la baja en dicho índice en el grupo de recién nacidos pretérmino con sepsis neonatal al compararlo con el grupo que no cursó con sepsis. Con la prueba estadística correspondiente, se obtiene una diferencia estadísticamente significativa.

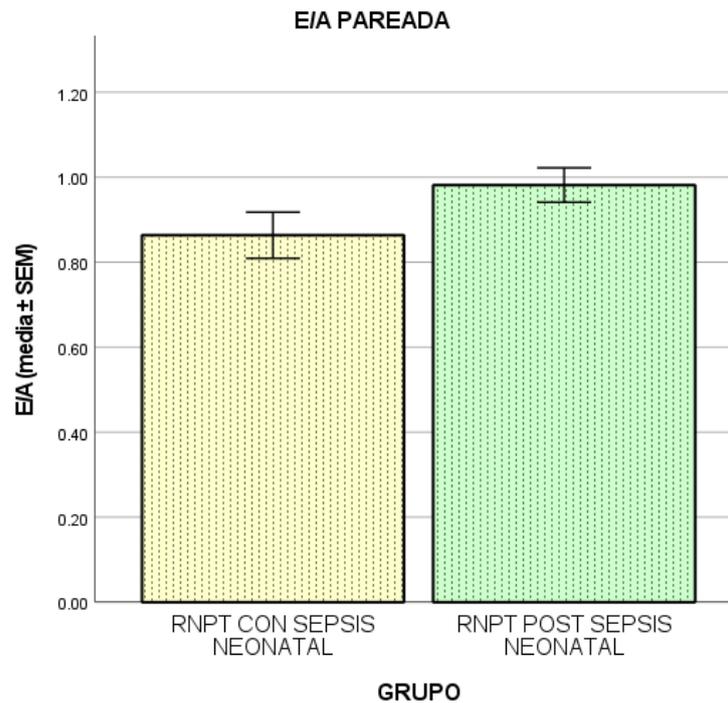
7.2. ÍNDICE E/A EN RNPT DURANTE LA SEPSIS Y POSTERIOR A SEPSIS

Se recabaron los datos correspondientes a la medición del índice E/A en el grupo de recién nacidos pretérmino con sepsis neonatal, mediante dos ecocardiograma. El primero, realizado en una media de 5 ± 1.8 días después del nacimiento, periodo correspondiente al inicio de la sepsis neonatal. El segundo, realizado en el mismo grupo en una media 11.6 ± 2.7 días después del nacimiento, periodo correspondiente a la sepsis neonatal remitida. Obteniéndose los siguientes resultados:

Índice E/A (media \pm SEM)	
RNPT durante sepsis neonatal	RNPT posterior a la sepsis neonatal
0.83 ± 0.024	0.98 ± 0.018

Tabla 4. Representación de la media \pm SEM del índice E/A en RNPT durante y posterior al curso de sepsis neonatal. (Abreviaciones: SEM: Error estándar de la media. RNPT: Recién nacido pretérmino).

- De acuerdo con el análisis de T de student para muestras pareadas:
- Existe diferencia estadística significativa entre los grupos obteniéndose una p 0.001.



Gráfica 2. Representación gráfica del índice E/A en el grupo de RNPT con sepsis, durante el curso de la sepsis neonatal y posterior a la resolución de la sepsis neonatal, expresado en media \pm SEM. (Abreviaciones: SEM:Error estándar de la media).

Con los resultados obtenidos del índice E/A, de primera instancia se observa una tendencia al alza en dicho índice en el momento de la resolución de la sepsis. Con la prueba correspondiente, se obtiene una diferencia estadísticamente significativa.

7.3. TAPSE

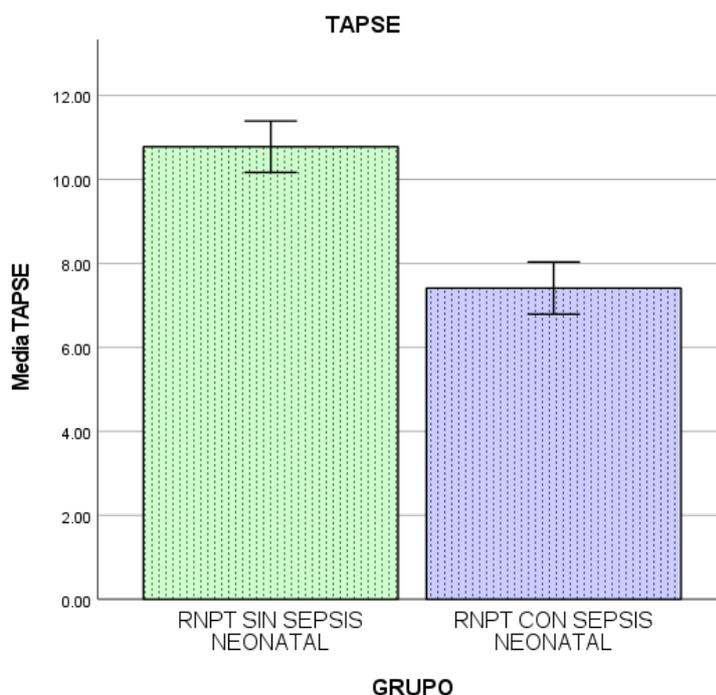
Se recabaron los datos correspondientes de la medición de TAPSE en cada grupo de estudio mediante ecocardiograma realizado en una media de 5 ± 1.8 días después del nacimiento, obteniéndose los siguientes resultados:

TAPSE (media \pm SEM)	
RNPT sin sepsis neonatal	RNPT con sepsis neonatal
10.78 \pm 0.3 mm	7.41 \pm 0.31 mm

Tabla 5. Representación de la media \pm SEM de TAPSE de los diferentes grupos de estudio. (Abreviaciones: SEM: Error estándar de la media. RNPT: Recién nacido pretérmino. mm: milímetros).

De acuerdo con el análisis de T de student para muestras independientes:

- Existe diferencia estadística significativa entre los grupos obteniéndose una p 0.001.



Gráfica 3. Representación gráfica de TAPSE en los diferentes grupos de estudio, expresado en media \pm SEM. (Abreviaciones: SEM:Error estándar de la media. TAPSE: medida de la excursión sistólica del anillo tricúspide (Tricuspid Annular Pulmonary Systolic Excursion - TAPSE). RNPT: Recién nacido pretérmino).

Con los resultados obtenidos de TAPSE, se observa un descenso en los valores de dicho parámetro al comparar el grupo de recién nacidos pretérmino con sepsis neonatal y sin sepsis neonatal. Con la prueba estadística correspondiente, se obtiene una diferencia estadísticamente significativa.

7.4. TAPSE EN RNPT DURANTE LA SEPSIS Y POSTERIOR A SEPSIS

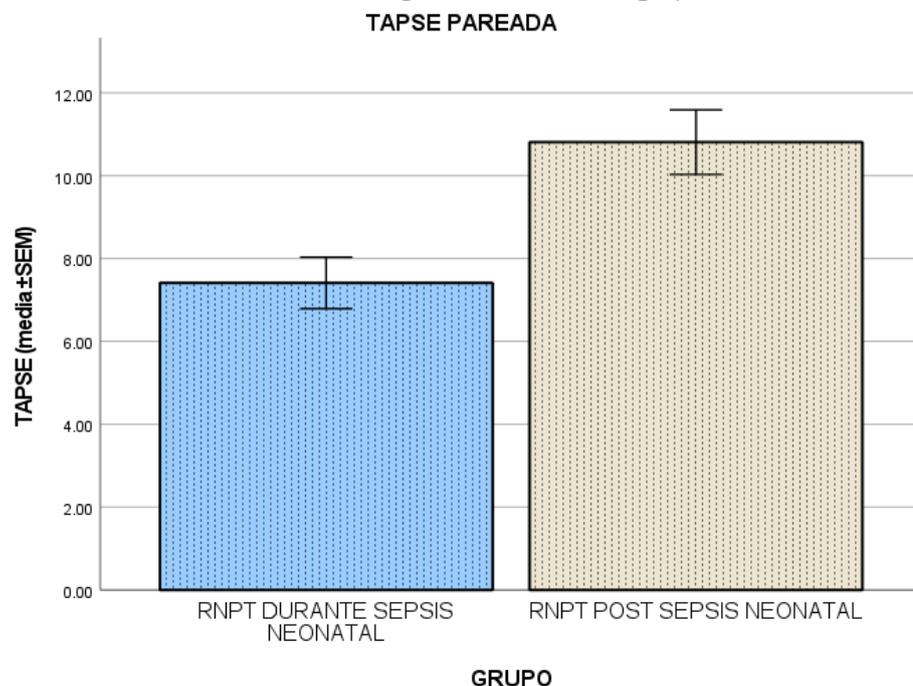
Se recabaron los datos correspondientes a la medición de TAPSE en el grupo de recién nacidos pretérmino con sepsis neonatal, mediante dos ecocardiogramas. El primero, realizado en una media de 5 ± 1.8 días después del nacimiento, periodo correspondiente al inicio de la sepsis neonatal. El segundo, realizado en el mismo grupo en una media 11.6 ± 2.7 días después del nacimiento, periodo correspondiente a la sepsis neonatal remitida. Obteniéndose los siguientes resultados:

TAPSE (media \pm SEM)	
RNPT durante sepsis neonatal	RNPT post sepsis neonatal
7.41 ± 0.31 mm	10.81 ± 0.38 mm

Tabla 6. Representación de la media \pm SEM de TAPSE en RNPT durante y posterior al curso de sepsis neonatal. (Abreviaciones: SEM: Error estándar de la media. RNPT: Recién nacido pretérmino).

De acuerdo con el análisis de T de student para muestras pareadas:

- Existe diferencia estadística significativa entre los grupos obteniéndose una p 0.001.



Gráfica 4. Representación gráfica de TAPSE en el grupo de sepsis neonatal durante la sepsis y posterior a la resolución de la sepsis, expresado en media \pm SEM. (Abreviaciones: SEM:Error estándar de la media).

Con los resultados obtenidos de TAPSE, de primera instancia se observa una tendencia a la alta en dicho índice en el momento de la resolución de la sepsis. Con la prueba correspondiente, se obtiene una diferencia estadísticamente significativa.

7.5. FEVI

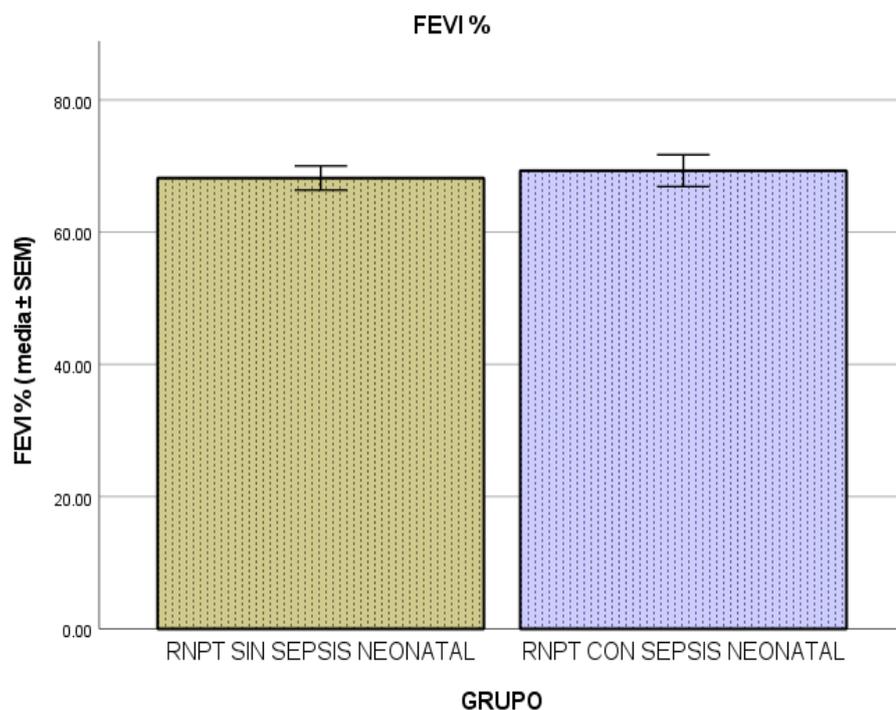
Se recabaron los datos correspondientes de la medición de la FEVI expresada en porcentaje, en cada grupo de estudio mediante ecocardiograma realizado en una media de 5 ± 1.8 días después del nacimiento, obteniéndose los siguientes resultados:

FEVI % (media \pm SEM)	
RNPT sin sepsis neonatal	RNPT con sepsis neonatal
69.18 \pm 0.91	68.31 \pm 1.2

Tabla 7. Representación de la media \pm SEM de TAPSE en RNPT durante y posterior al curso de sepsis neonatal. (Abreviaciones: SEM: Error estándar de la media. RNPT: Recién nacido pretérmino).

De acuerdo con el análisis de T de student para muestras pareadas:

- No existe diferencia estadística significativa entre los grupos obteniéndose una p 0.46.



Gráfica 5. Representación gráfica de FEVI % en los diferentes grupos de estudio, expresado en media \pm SEM. (Abreviaciones: SEM:Error estándar de la media).

Con los resultados obtenidos de la FEVI, no se observan diferencias entre los valores de dicho parámetro al comparar el grupo de recién nacidos pretérmino con sepsis neonatal y sin sepsis neonatal. Con la prueba estadística correspondiente, se obtiene que no existe diferencia estadísticamente significativa.

8. DISCUSIÓN

Se ha observado que la sepsis neonatal se ha convertido en un problema grave y común entre los recién nacidos, especialmente los prematuros. El período neonatal es la etapa más crítica en la vida de los recién nacidos y la sepsis neonatal es una de las causas más comunes de mortalidad a esta edad.⁴⁰⁻⁴¹ Por otro lado, se ha encontrado en diversos estudios una alta resistencia a los antibióticos de primera elección, lo cual complica la evolución de la enfermedad, además, la hospitalización de los recién nacidos aumenta los costos de atención de la salud, genera la realización de procedimientos más dolorosos y en algunos casos requiere la separación del recién nacido de los padres, lo que puede interferir con el vínculo y el inicio de la lactancia materna, con el consiguiente riesgo para el retraso en el neurodesarrollo del lactante. Por ello, es importante encontrar el equilibrio entre la correcta identificación de los recién nacidos con sepsis neonatal y el correcto uso de las pruebas diagnósticas y el uso racional de los antibióticos.

La etiología de la sepsis neonatal es diversa y la presentación clínica un poco más, se presenta con signos y síntomas inespecíficos que requieren pruebas para confirmar el diagnóstico, dentro de estos métodos, el diagnóstico confirmatorio se realiza mediante cultivo microbiológico, a pesar de su alta sensibilidad y especificidad, es un estudio que puede llevar mucho tiempo, incluso tener un resultado negativo. El diagnóstico de sepsis con "cultivo negativo" o "sepsis clínica" ha llevado a un aumento de 10 veces en el uso de antibióticos en recién nacidos con evidencia de daño no intencional, incluido un mayor riesgo de enterocolitis necrosante, infecciones fúngicas, displasia broncopulmonar y muerte.⁴² Se han implementado biomarcadores como la procalcitonina y la proteína C reactiva como método diagnóstico y pronóstico de la sepsis neonatal, llegando a la conclusión que la procalcitonina en el día tres de sospecha de sepsis tiene mayor sensibilidad, especificidad y precisión para el pronóstico de sepsis neonatal en el valor de corte de 2,5 ng/ml, siendo indicativa de un mal pronóstico; sin embargo, dichos biomarcadores son costosos y la disponibilidad es escasa en unidades hospitalarias.⁴³

Tomando en cuenta las complicaciones cardiovasculares, el daño de los miocitos y la modificación del flujo sanguíneo cardíaco inducida por mediadores de la inflamación en la sepsis neonatal en los recién nacidos,⁴⁰ se han buscado de manera intencional los cambios miocárdicos durante el curso de la sepsis neonatal, la ecocardiografía es una herramienta confiable y útil para evaluar la función miocárdica siendo una herramienta prometedora para la evaluación cuantitativa de la función miocárdica y la detección temprana de la disfunción diastólica del corazón que precede al desarrollo de la disfunción sistólica. Existen varios estudios sobre las funciones miocárdicas en recién nacido con sepsis neonatal, para el año 2012, Tomerak et al.³⁷ observaron una relación E/A significativamente más baja en los recién nacidos sépticos comparándolo con recién nacidos no sépticos, lo que sugiere una disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. En el 202, Hassan et al,³⁸ demostraron que el grupo de pacientes sépticos a término y prematuros tenía una proporción de E y E / A en conjunto más baja y A esencialmente más alta sobre las válvulas mitral y tricúspide en comparación con el grupo de control ($p < 0.001$), lo que indica disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, también encontraron que TAPSE y MAPSE fueron significativamente más bajos en el grupo de pacientes sépticos prematuros y a término en comparación con el grupo de control. Esto indicó deterioro de las funciones miocárdicas longitudinales de los ventrículos derecho e izquierdo. También encontraron falta de diferencias significativas en la función sistólica del VI (EF y FS) entre los recién nacidos sépticos y no sépticos.

Estos datos recolectados en diversos artículos pudieron ser comprobados en este estudio observacional, ya que al comparar a los recién nacidos pretérminos nacidos en este hospital, que cursaron con sepsis neonatal contra el grupo control que no cursó con sepsis, se observó una disminución estadísticamente significativa en parámetros ecocardiográficos tales como TAPSE e índice E/A, lo que indica disfunción miocárdica, el ecocardiograma se realizó en un promedio de 5 días después del nacimiento, justo en el inicio de la sepsis neonatal, lo cual hace de estos parámetros ecocardiográficos un apoyo para el abordaje diagnóstico y poder, de esta manera, iniciar tratamiento específico y dirigido de manera temprana, se propone que, al no contar con esta disminución del índice E/A y TAPSE en el contexto de la sospecha de sepsis neonatal, no iniciar antibioticoterapia y realizar otro tipo de pruebas que ayuden a dirigir el diagnóstico adecuado.

Aunque los cambios agudos en el índice de volumen diastólico final y la fracción de eyección se mantienen durante varios días, estos cambios son reversibles. 41 En los recién nacidos pretérmino que cursaron con sepsis neonatal, se realizó ecocardiograma de seguimiento, en un promedio de 11 días después, observando que estos parámetros previamente disminuidos, se encontraban dentro de valores normales, concluyendo con esto, que la disfunción miocárdica es reversible al culminar este proceso inflamatorio.

9. CONCLUSIONES

La disminución del índice E/A y de TAPSE son factores que se ven alterados en el curso de la sepsis neonatal de manera temprana, de tal manera se pueden tomar como factores predictivos tempranos en el desarrollo de dicha patología. El tamizaje ecocardiográfico temprano en recién nacidos pretérmino ayuda a delinear fenotipos hemodinámicos específicos, favoreciendo la conducta terapéutica para disminuir la mortalidad de la sepsis neonatal.

10. PERSPECTIVAS

Con este antecedente clínico en recién nacidos pretérmino, el tamizaje ecocardiográfico temprano ayudará a esclarecer el abordaje diagnóstico de la sepsis neonatal para normar la conducta terapéutica adecuada en tiempo y forma para disminuir la morbi-mortalidad que esta conlleva, permitiendo así, una recuperación adecuada y con ello a largo plazo mejorar la sobrevida.

11. Referencias

1. Singh M, Alsaleem M, Gray CP. Neonatal Sepsis. [Updated 2022 Sep 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531478/>
2. Shane, A. L., Sánchez, P. J., & Stoll, B. J. (2017). Neonatal sepsis. *The Lancet*, 390(10104), 1770-1780. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31002-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31002-4)
3. Gleason C.; Juul, S. (2019). *Avery. Enfermedades del recién nacido* (10a ed.). Elsevier.
4. Stoll B, et al. (2011). Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics*; 127(5):817-26.
5. Pérez R, et al. (2015). Sepsis neonatal temprana, incidencia y factores de riesgo asociados en un hospital público del occidente de México. *Revista chilena de infectología*. 32. 447-452. 10.4067/S0716-10182015000500003.
6. Wortham JM, Hansen NI, Schrag SJ, et al. Chorioamnionitis and culture-confirmed, early-onset neonatal infections. *Pediatrics* 2016; 137: e20152323.
7. Verani JR, McGee L, Schrag SJ, Division of bacterial diseases NCfl, respiratory diseases CfDC, prevention. prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59: 1–36
8. Lee B, Newland JG, Jhaveri R. Reductions in neonatal listeriosis: “Collateral benefit” of group B streptococcal prophylaxis? *J Infect* 2016; 72: 317–23.
9. Investigators of the Delhi Neonatal Infection Study (DeNIS) collaboration. Characterisation and antimicrobial resistance of sepsis pathogens in neonates born in tertiary care centres in Delhi, India: a cohort study. *Lancet Glob Health* 2016; 4: e752–60.
10. Kharrat, A., Jain, A. Hemodynamic dysfunction in neonatal sepsis. *Pediatr Res* 91, 413–424 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01855-2>
11. De Waal, K., & Evans, N. (2010). Hemodynamics in preterm infants with late-onset sepsis. *The Journal of pediatrics*, 156 6, 918-922.e1 .
12. Saini SS, Kumar P, Kumar RM. Hemodynamic changes in preterm neonates with septic shock: a prospective observational study*. *Pediatr Crit Care Med*. 2014 Jun;15(5):443-50. doi: 10.1097/PCC.000000000000115. PMID: 24717905.
13. Chakkarapani, A.A., Roehr, C.C., Hooper, S.B. et al. Transitional circulation and hemodynamic monitoring in newborn infants. *Pediatr Res* (2023). <https://doi.org/10.1038/s41390-022-02427-8>
14. Alzahrani, A. K. (2017). Cardiac function affection in infants with neonatal sepsis. *J Clin Trials*, 7(1), 2167-0870.
15. Bensley, J., Moore, L., De Matteo, R. et al. Impact of preterm birth on the developing myocardium of the neonate. *Pediatr Res* 83, 880–888 (2018). <https://doi.org/10.1038/pr.2017.324>
16. Merx, M. W., & Weber, C. (2007). Sepsis and the Heart. *Circulation*, 116(7), 793-802. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.67835>
17. Cetinkaya M, Cekmez F, Buyukkale G, et al. Lower vitamin D levels are associated with increased risk of early-onset neonatal sepsis in term infants. *J Perinatol* 2015; 35: 39–45.
18. Wang H, Chang Y, Xin M, Hou T, Han L, Zhang R, Liu Z, Sun B, Gan L. Hypothermia or hyperthermia, which is associated with patient outcomes in critically ill children with sepsis? -A retrospective study. *BMJ Open*. 2023 Apr 17;13(4):e067716. doi: 10.1136/bmjopen-2022-067716. PMID: 37068899; PMCID: PMC10111912.
19. Paul SP, Khattak H, Kini PK, et al. NICE guideline review: neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment (NG195) *Archives of Disease in Childhood - Education and Practice* 2022;107:292-297.
20. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology*. 2012;102(1):25-36. doi:10.1159/000336629. Epub 2012 Apr 11. PMID: 22507868.
21. Liu C, Fang C, He Q, Xie L. The value of interleukin-6 (IL-6) within 6 hours after birth in the prompt diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Transl Pediatr*. 2020;9:629---35.
22. Bender et al. (2008), *Clinical Infectious Diseases*, Volume 47, Issue 3, 1 August 2008, Page 437, <https://doi.org/10.1086/590556>
23. Delanghe JR, Speeckaert MM. Translational research and biomarkers in neonatal sepsis. *Clin Chim Acta*. (2015) 451:46– 64. doi: 10.1016/j.cca.2015.01.031

-
24. Pontrelli G, De Crescenzo F, Buzzetti R, Jenkner A, Balduzzi S, Calò Carducci F, et al. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a metaanalysis. *BMC Infect Dis.* (2017) 17:302. doi: 10.1186/s12879-017-2396-7
 25. Stocker M, van Herk W, El Helou S, Dutta S, Fontana MS, Schuerman F, et al. Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPIns). *Lancet.* (2017) 390:871–81. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31444-7
 26. Eichberger J, Resch E, Resch B. Diagnosis of Neonatal Sepsis: The Role of Inflammatory Markers. *Front Pediatr.* 2022 Mar 8;10:840288. doi: 10.3389/fped.2022.840288. PMID: 35345614; PMCID: PMC8957220.
 27. Puopolo KM, Lynfield R, Cummings JJ. Management of infants at risk for group B streptococcal disease. *Pediatrics.* 2019;144:e20191881.
 28. Escribano García C, Montejo Vicente M del M, Izquierdo Caballero R, Samaniego Fernández CM, Marín Urueña SI, Infante López ME, et al. Observación clínica de recién nacidos con factores de riesgo infeccioso, una práctica segura. *An Pediatr.* 2018;88:239---45. Achten NB, Klingenberg C, Benitz WE, Stocker M,
 29. Schlapbach LJ, Giannoni E, et al. Association of use of the neonatal early-onset sepsis calculator with reduction in antibiotic therapy and safety: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2019;173:1032---40.
 30. Van der Weijden BM, Achten NB, Bekhof J, Evers EE, van Dongen O, Rijpert M, et al. Neonatal early-onset sepsis calculator recommended significantly less empiric antibiotic treatment than national guidelines. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2020;109:2549---51.
 31. Kuzniewicz MW, Puopolo KM, Fischer A, Walsh EM, Li S, Newman TB, et al. A quantitative, risk-based approach to the management of neonatal early-onset sepsis. *JAMA Pediatr.* 2017;171:365-71.
 32. Kuzniewicz MW, Walsh EM, Li S, Fischer A, Escobar GJ. Development and implementation of an early-onset sepsis calculator to guide antibiotic management in late preterm and term neonates. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2016;42:232---9.
 33. Aghai ZH. Neonatal early-onset sepsis calculator and antibiotic therapy. *JAMA Pediatr.* 2020;174:507---8.
 34. Rajbhandari S, La Gamma EF. Early-onset sepsis calculator----risk of delaying treatment. *JAMA Pediatr.* 2017;171:1015.
 35. Ramón, A. M., Fernández, Y. L., Frick, M. A., L. et al. (2022). ¿Cómo evaluar la sepsis neonatal de inicio precoz? Estudio comparativo de tres estrategias de detección. *Anales De Pediatría*, 98(2), 92-98. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2022.10.008>
 36. Rema Nagpal , Pradeep Suryawanshi. Role of Point-of-care Ultrasound Imaging in Neonatal Sepsis. *Pediatric Infectious Disease* (2020): 10.5005/jp-journals-10081-1249
 37. Tomerak RH, El-Badawy AA, Hussein G, Kamel NR, Razak AR (2012) Echocardiogram Done Early in Neonatal Sepsis. *J Investig Med* 60: 680-684.
 38. Hassan, M., Hakeem, A. A., Abdelmotalep, M., & Eldahshan, T. A. E. K. (2021). Assessment of Cardiac Functions in Neonatal Sepsis. *Al-Azhar International Medical Journal (Print)*, 2(12), 46-50. <https://doi.org/10.21608/aimj.2021.100730.1604>
 39. Abdel-Hady HE, Matter MK, El-Arman MM (2012) Myocardial dysfunction in neonatal sepsis: a tissue Doppler imaging study. *Pediatr Crit Care Med* 13: 318-323.
 40. Nguyen N, Vandenbroucke L, Hernandez A, Pham T, Beuchee A, et al. (2017) Earlyonset neonatal sepsis is associated with a high heart rate during automatically selected stationary periods. *Acta Paediatr* 106: 749-754.
 41. Alzahrani, A. K. (2017). Cardiac Function Affection in Infants with Neonatal Sepsis. *Journal of clinical trials*. <https://doi.org/10.4172/2167-0870.1000329>
 42. Celik, I.H., Hanna, M., Canpolat, F.E. et al. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future. *Pediatr Res* 91, 337–350 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01696-z>
 43. Chawdhary S, Panigrahi PK, Sharma K, Yadav M, Ranjan R, Mishra A, Kumar D, Gaur SK, Ashish A, Sharma SP. Prognostic Role of Procalcitonin and C-reactive Protein in Surgical Neonates: A Single-Institution Experience. *Cureus.* 2022 Aug 23;14(8):e28319. doi: 10.7759/cureus.28319. PMID: 36158418; PMCID: PMC9499833.