

Letalidad por sepsis neonatal, factores de riesgo y características microbiológicas

Lethality by neonatal sepsis, risk factors and microbiological characteristics

Oscar J. López U.^a, Héctor M. Buriticá H.^{a,b}

^aUniversidad de Caldas. Manizales, Colombia

^bUniversidad Libre Seccional Pereira. Pereira, Colombia

Recibido: 4 de junio de 2020; Aceptado: 16 de enero de 2021

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La sepsis neonatal es una patología de alta prevalencia en las unidades neonatales, y una de las principales causas de muerte en esta población. Se han identificado múltiples factores de riesgo asociados a incremento en la letalidad de esta enfermedad.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

En el presente estudio se identifican la prematuridad extrema, el aislamiento microbiológico en los 7 primeros días de vida, la infección por *Candida parapsilosis*, y el antecedente de parto vaginal como factores de riesgo para letalidad por sepsis neonatal.

Resumen

La sepsis neonatal es una de las principales causas de muerte en esta población y está relacionada con factores gestacionales y perinatales además de características inherentes al recién nacido.

Objetivo: Relacionar factores perinatales, neonatales y microbiológicos con letalidad por sepsis.

Pacientes y Método: Estudio retrospectivo de casos y controles de recién nacidos hospitalizados con sepsis neonatal confirmada por hemocultivos, desde el 2013 al 2019; los casos fueron definidos como aquellos pacientes con sepsis confirmada que presentaron desenlace mortal y los controles fueron aquellos neonatos con sepsis confirmada sin desenlace fatal. Se compararon los casos y los controles respecto a factores maternos, perinatales, neonatales y microbiológicos para variables cuantitativas, y así identificar la tendencia y la concentración de las variables estudiadas. **Resultados:** Se identificaron 11 casos y se asignaron aleatoriamente 3 controles por cada caso, estratificados por grupos de edad gestacional. Las medianas de peso al nacer y edad gestacional fueron 1.004 g y 28 semanas respectivamente. Se aisló *Escherichia coli* en un 21%, *Candida parapsilosis* en 16% y *Staphylococcus aureus* en 14%. Se encontró asociación estadísticamente significativa entre vía de parto vaginal ($P = 0,023$), infección antes de 7 días de vida ($P = 0,025$) y fungemia por

Palabras clave:

Sepsis Neonatal;
Letalidad,
Factores de Riesgo;
Candida Parapsilosis

Candida parapsilosis ($P = 0,049$) con letalidad por sepsis. El análisis multivariado determinó asociación estadísticamente significativa entre letalidad por sepsis neonatal con vía del parto vaginal y aislamiento microbiológico de *Candida parapsilosis*. **Conclusión:** La letalidad por sepsis neonatal se presentó más en el grupo de prematuros extremos y se identificaron, el antecedente de parto vaginal, aislamiento microbiológico temprano y la infección por *Candida parapsilosis* como las principales variables asociadas con desenlace mortal.

Abstract

Neonatal sepsis is one of the leading causes of death in this population and is related to gestational and perinatal factors as well as factors inherent in the newborn. **Objective:** To associate perinatal, neonatal, and microbiological factors to sepsis mortality. **Patients and Method:** Retrospective case-control study of hospitalized newborns with confirmed neonatal sepsis through blood cultures, from 2013 to 2019. Cases were defined as those patients with confirmed sepsis that presented a fatal outcome and controls as those newborns with confirmed sepsis without a fatal outcome. Cases and controls were compared regarding maternal, perinatal, neonatal, and microbiological factors for quantitative variables in order to identify the trend and concentration of the variables studied. **Results:** Eleven cases were identified and three controls were randomly assigned to each case, stratified by gestational age groups. The median birth weight and gestational age were 1,004 grams and 28 weeks, respectively. *Escherichia coli* was identified in 21% of the patients, *Candida parapsilosis* in 16%, and *Staphylococcus aureus* in 14%. There was a statistically significant association between sepsis lethality and vaginal delivery ($P = 0.023$), infection before 7 days of life ($P = 0.025$), and *Candida parapsilosis* infection ($P = 0.049$). The multivariate analysis determined a statistically significant association between neonatal sepsis lethality and vaginal delivery and microbiological identification of *Candida parapsilosis*. **Conclusion:** Neonatal sepsis lethality was more frequent in the group of extremely preterm infants, newborns with history of vaginal delivery, early microbiological isolation, and infection with *Candida parapsilosis*

Keywords:

Neonatal Sepsis;
Lethality;
Risk Factors;
Candida Parapsilosis

Introducción

La mortalidad neonatal es el principal componente de la mortalidad infantil; en el año 2016 la UNICEF reportó 2.600.000 defunciones en recién nacidos, lo que representa el 46% de todos los fallecidos menores de un año¹. La tendencia mundial de la mortalidad neonatal en las últimas décadas es a la baja, lográndose una disminución del 37% en los últimos 30 años; en Latinoamérica la cifra es de 9,28 muertes por cada 1000 nacidos vivos, con grandes variaciones regionales: desde 3,22 en Cuba y 3,94 en Chile a 23,56 en Haití; Colombia se encuentra en un punto medio con 9,75 muertes por cada 1000 nacidos vivos^{2,3}.

Entre de las principales causas de mortalidad neonatal están: Prematuridad, asfixia y sepsis neonatal¹. La infección neonatal es grave problema de salud pública, siendo principal causa de complicaciones y fallecimientos en las unidades neonatales⁴. La letalidad de la sepsis neonatal oscila entre 9% y 65% variando según edad gestacional, factores maternos y microbiología local^{5,6}.

La sepsis neonatal, se ha clasificado en temprana

(primeras 72 h de vida) y representa un mecanismo de transmisión vertical y en tardía (más de 72 h de vida) atribuida a un mecanismo de transmisión horizontal⁷. Su definición y criterios diagnósticos han sido elusivos a diferencia de otros grupos de edad, donde estrategias como surviving sepsis han delimitado parámetros y estadios claros; esto se debe a que muchos de los parámetros usados para definirla en otros grupos etarios, en los neonatos se encuentran también presentes en un número importante de enfermedades no infecciosas⁸. Se han mencionado como predictores de mortalidad por sepsis neonatal: Prematuridad, microorganismo causante, sexo masculino, bajo peso al nacer, ruptura prematura de membranas, infección materna de vías urinarias y asfixia⁹. En Suramérica existe poca literatura al respecto, limitada a describir las características de los pacientes con sepsis neonatal, por lo que hace necesario ahondar en el tema buscando factores que puedan predecir desenlaces¹⁰. El objetivo de este estudio fue determinar la asociación entre factores, perinatales, neonatales y microbiológicos con la letalidad por sepsis neonatal en el período comprendido entre el 1 de enero de 2013 y el 30 de junio del año 2019.

Pacientes y Método

Estudio trasversal, retrospectivo, nivel explicativo de casos y controles.

Población y muestra

Recién nacidos hospitalizados en la unidad neonatal del SES Hospital de Caldas (Colombia) desde el 1 de enero del año 2013 hasta el 30 de junio del año 2019, con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada por un hemocultivo positivo para patógenos o dos positivos para *Staphylococcus coagulasa negativa*, fueron excluidos los cultivos positivos para gérmenes considerados contaminantes. Los hemocultivos se analizaron en el equipo de detección e identificación automatizado, BacTAlert® 3d Biomerieux. Los casos fueron neonatos fallecidos con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada, hospitalizados en el período de estudio; se identificaron al cruzar la base de datos del comité de mortalidad del hospital y el registro único de afiliaciones (RUAF, base de datos donde reposa la información oficial sobre las defunciones y nacimientos en Colombia) con la base de datos institucional de hemocultivos positivos; los controles se seleccionaron de esta última base de datos con muestreo aleatorio simple con el generador de números aleatorios de excel, estratificado según grupos de edad gestacional definidos por la organización mundial de la salud. Se seleccionaron 3 controles por cada caso.

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados en el software SPSS versión 25.0, la fuerza de asociación entre la variable dependiente y las independientes se evaluó a través del cálculo de odds ratio. Se utilizaron métodos estadísticos descriptivos: Mediana, desviación estándar y rango intercuartílico; se compararon factores maternos, perinatales, neonatales y microbiológicos entre los casos y los controles para variables cuantitativas y así identificar la tendencia y la concentración de las variables estudiadas, además se aplicó prueba de normalidad, análisis de homocedasticidad y Shapiro-Wilk, para definir el uso de pruebas paramétricas o no paramétricas; cuando no se cumplió con los supuestos de normalidad y homocedasticidad se utilizó la prueba de U. de Mann Whitney; cuando se cumplieron los supuestos de homocedasticidad y normalidad se utilizó la prueba T de Student para muestras independientes. Para las variables cualitativas, se utilizaron frecuencias absolutas y relativas. Se realizó un análisis multivariante, tipo regresión logística entre las variables independientes y la variable dependiente (letalidad). Del análisis bivariado se seleccionaron las variables que se asociaron significativamente con la letalidad por sepsis; luego se detectaron variables confusoras para eliminarlas temporalmente del análisis.

Resultados

147 pacientes con hemocultivos positivos se ajustaron al criterio de sepsis confirmada, 11 pacientes cumplieron la definición de caso; se escogieron al azar 3 controles por cada caso: En total 44 pacientes, 11 casos y 33 controles. Respecto a edad materna el 68% tuvieron entre 18 y 35 años, 11% eran menores de 18 años y 21% mayores de 35 años, los demás aspectos generales maternos se encuentran en la tabla 1. El 22% (9 maternas) tuvieron el antecedente de ruptura prematura de membranas y 9% (4 gestantes) el de infección urinaria; el 25% (11 pacientes) corioamnionitis, el 61% (27 maternas) recibió antibióticos anteparto. En cuanto a la tamización para *Streptococcus agalactiae*, el 77% de las maternas no tenían indicación para su realización según las recomendaciones de la guía CDC 2010.

En la maternidad se registró una media de 2687 recién nacidos por año (17.572 durante el periodo de estudio), la unidad neonatal tuvo un promedio de 747 egresos por año. De la población del presente estudio el 46% de los recién nacidos fueron prematuros extremos, el 27% muy prematuros, 9% pretérminos tardíos y 18% recién nacidos a término. 38 neonatos (86%) tuvieron catéter umbilical venoso y 29 (66%) catéter umbilical arterial; 34 (77%), catéter central de inserción periférica y 10 (23%) catéter central; 35 (80%) de los recién nacidos requirió tubo orotraqueal y recibie-

Tabla 1. Características generales de la población de estudio

Características generales	Valores
Edad Materna (mediana)	25,8 años
Procedencia	Urbana: 28 (64%) Rural: 16 (36%)
Escolaridad	Primaria: 9 (21%) Secundaria: 26 (59%) Universitaria: 5 (12%) Sin formación: 4 (8%)
Aseguramiento	Subsidiado: 28 (64%) Contributivo: 16 (36%)
Paridad (mediana)	1 (rango 1-4)
Controles prenatales (mediana)	4
Vía parto	Vaginal: 23 (52%) Cesárea: 21 (48%)
Apgar 5 minutos (mediana)	7
Sexo	Masculino: 27 (61%) Femenino: 17 (39%)
Peso al nacer (mediana)	1.004 g (rango 600 a 3.500 g)
Edad gestacional (mediana)	28 semanas (rango 24 a 40)

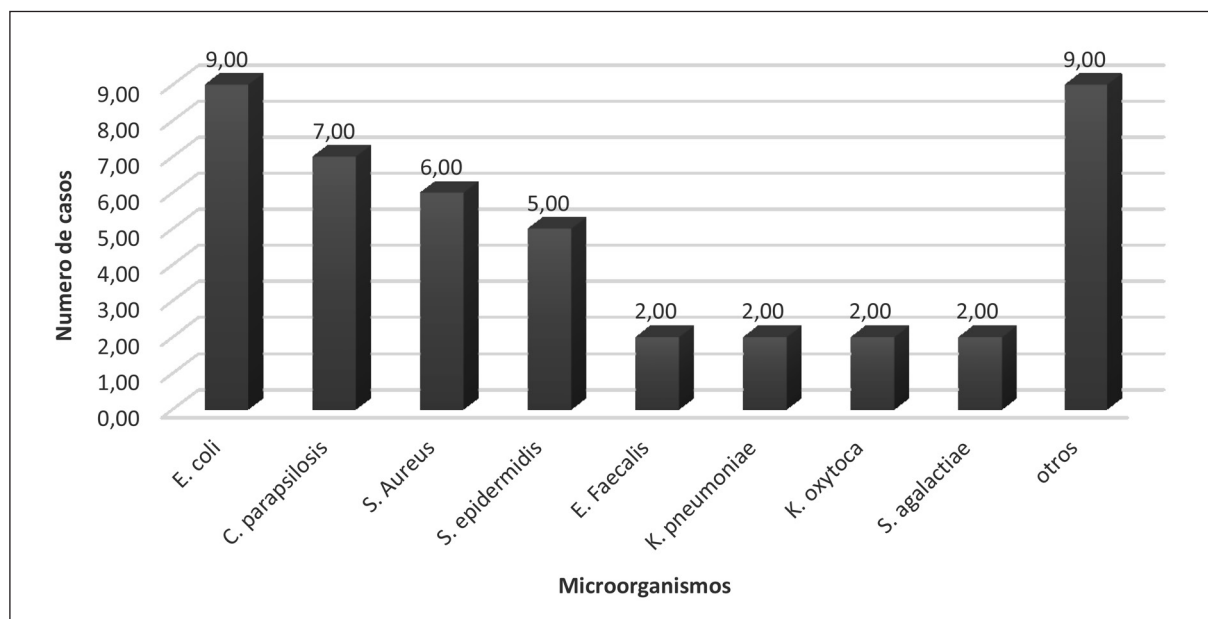


Figura 1. Distribución de microorganismos aislados en neonatos con sepsis.

ron nutrición parenteral 38 recién nacidos (86%); se sometieron a intervenciones quirúrgicas el 30% de los neonatos ($n = 13$). El resto de las características generales de los recién nacidos estudiados se encuentran relacionadas en la tabla 1.

En la figura 1 se observa la distribución de los microorganismos aislados, ocupando el primer lugar la *Escherichia coli* en un 20% de los pacientes y en segundo lugar *Candida parapsilosis* en un 16%; 37 recién nacidos cumplieron con criterio para sepsis tardía el (84%), siendo 8 días la mediana de edad de aislamiento con un rango intercuartílico de 18 días.

Análisis bivariado

La media de la edad materna de los casos fue 25 años (DS: 6,16, RIC: 9) y la de los controles fue 26,12 años (DS: 8,6, RIC: 14,5) sin asociación estadística con la variable dependiente (valor p : 0,683). La mediana de la paridad materna en los casos y los controles fue de 1, la media del número de controles prenatales en los casos fue de 4,09 con una desviación estándar de 2,98 y en los controles fue de 4,33, con una desviación estándar de 2,4, no se observó asociación significativa entre esta variable y la letalidad por sepsis ($P = 0,53$). El 31 % de los casos, provenían de la zona urbana y 21% de la zona rural; el 69% de los controles eran del área rural y el 79% del área urbana (IC 0,12-2,4). En la tabla 2 se encuentran la comparación de las características perinatales entre casos y controles, evidenciándose una relación estadísticamente significativa entre vía de parto y letalidad por sepsis. ($P = 0,023$).

El peso al nacer del grupo de casos, tenía mediana

de 975 g (DS: 1115,83, RIC: 1680) y 1.010 g (DS:760,53, RIC: 1002.5) en los controles, sin encontrar asociación entre esta variable y letalidad (valor $p = 0,4$); la mediana de Apgar a los 5 minutos fue de 8 en los casos (DS:2,46 RIC:4) y en los controles 7 (DS:2,29 RIC:4) sin encontrar asociación ($P = 0,68$). la mediana de la edad gestacional los casos fueron 28 semanas (DS:5,92, RIC:10) e igual en los controles (DS:4,66, RIC: 7,5).

En la tabla 3, se encuentra la comparación entre las variables neonatales cualitativas entre casos y controles, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ellas para el desenlace letalidad.

La mediana de edad al aislamiento microbiológico fue 6 días en los casos (DS: 9,79, RIC: 7), y 12 días en los controles (DS: 12,95, RIC: 17), hubo asociación estadísticamente significativa, entre esta variable y letalidad por sepsis neonatal (valor $P = 0,025$). En la tabla 4 se muestra la comparación de aislamientos entre casos y controles, encontrándose una asociación entre el haber tenido aislamiento de *Candida parapsilosis* y aislamiento de cualquier microorganismo antes de 7 días con letalidad por sepsis.

Se hizo el análisis multivariante, con un modelo de regresión logística binaria, se escogieron las variables con significancia estadística en el análisis bivariado y la variable *Candida parapsilosis*. Se corre una segunda regresión con las variables: Vía del parto, paciente referido de otra institución, edad aislamiento y *Candida Parapsilosis*, de esta lograron significancia las variables *Candida Parapsilosis* y vía del parto; lo que indica que su presencia en los recién nacidos con sepsis aumentó la probabilidad de letalidad.

Tabla 2. Comparación de variables perinatales cualitativas

Variables neonatales cualitativas	Categorías	Casos		Controles		p valor	OR	IC
		n	%	n	%			
Sexo	Masculino	4	14,8	23	85,2	0,75	0,24	0,059;1,04
	Femenino	7	41,2	10	58,8			
Referido de otra institución	Sí	3	60	2	40	0,091	5,81	0,82;40,88
	No	8	20,5	31	79,5			
Catéter umbilical venoso	Sí	11	28,9	27	71,1	0,311	0,711	0,58;0,87
	No	0	0	6	100			
Catéter umbilical arterial	Sí	9	31	20	69	0,28	2,92	0,543;15,75
	No	2	13,3	13	86,7			
Catéter percutáneo	Sí	9	26,5	25	73,5	0,672	1,44	0,25;8,09
	No	2	20	8	80			
Catéter central	Sí	2	20	8	80	1	0,69	0,12;3,90
	No	9	26,5	25	73,5			
Tubo orotraqueal	Sí	11	31,8	24	68,6	0,085	0,68	0,54;0,85
	No	0	0	9	100			
Nutrición parenteral	Sí	11	28,9	27	71,1	0,311	0,711	0,58;0,87
	No	0	0	6	100			
Cirugía	Sí	4	30,8	9	69,2	0,70	1,52	0,35;6,48
	No	7	22,6	24	77,4			
Sepsis temprana	Sí	3	42,9	4	57,1	0,34	2,17	0,50;14,72
	No	8	21,6	29	78,4			

Tabla 3. Comparación de las variables neonatales cualitativas

Variables perinatales cualitativas	Categorías	Casos		Controles		p valor	OR	Intervalo de confianza para la media (95%)
		n	%	n	%			
RPM	Sí	3	30	7	70	0,69	1,39	0,29;6,67
	No	8	23,5	26	76,5			
AB anteparto	Sí	7	25,9	20	74,1	1	1,13	0,27;4,67
	No	4	23,5	13	76,5			
ITU materna	Sí	2	50	2	50	0,25	3,44	0,42;28,00
	No	9	22,5	31	77,5			
Corioamnionitis	Sí	4	36,4	7	63,6	0,42	2,12	0,481;9,37
	No	7	21,2	26	78,8			
Vía de parto	Vaginal	9	39,1	14	60,9	0,023***	6,17	1,13;32,785
	Cesárea	2	9,5	19	90,5			

RPM: Ruptura prematura de membranas, AB: Antibióticos, ITU: Infección del tracto urinario.

Tabla 4. Comparación de variables microbiológicas cualitativas

Variables microbiológicas cualitativas	Categorías	Casos (11)		Controles (33)		p valor	OR	Intervalo de confianza
		n	%	n	%			
<i>Candida parapsilosis</i>	Sí	4	57	3	43	0,049**	5,7	1,03;31,53
	No	7	20	30	81			
Sepsis por gram (+)	Sí	3	13	20	87	0,083	0,24	0,054;1,092
	No	8	38	13	62			
Sepsis por gram (-)	Sí	3	20	12	80	0,72	0,65	0,14;2,95
	No	8	27	21	72			
Sepsis por <i>E. coli</i>	Sí	3	33	6	67	0,66	1,68	0,34;8,31
	No	8	238	27	72			
Sepsis fúngica	Sí	4	50	4	50	0,09	4,14	0,826;20,79
	No	7	19	29	81			
Aislamiento antes de 7 días	Sí	6	50	6	50	0,045***	5,4	1,22;23,7
	No	5	16	27	85			

Gram (+): Gram positivos, gram (-): Gram negativos.

Discusión

Se identificaron 44 pacientes con sepsis confirmada, con mediana de edad gestacional y peso de 28 semanas y 1.004 g respectivamente. Los recién nacidos prematuros tienen entre 3 a 10 veces mayor incidencia de infección que los neonatos a término, esto debido en gran parte a la disfunción inmune asociada a la prematuridad; además esta población con frecuencia requiere acceso vascular prolongado, intubación endotraqueal y otros procedimientos invasivos que representan puertas de entrada a microorganismos, por lo tanto esta baja edad gestacional/bajo peso, es factor predictor de infección y se usa en las principales calculadoras de riesgo de sepsis^{7,11}. Estudios como el de Sanghvi, mostró entre 117 recién nacidos con sepsis neonatal una media peso de 1.233 g, de manera similar Samudio en Chile, describió en su estudio que el 89% de recién nacidos con sepsis neonatal nosocomial eran prematuros con pesos que oscilaban entre 1.000 y 1.500 g^{12,13}. Estos resultados son similares a los descritos en el presente estudio y reafirman que la prematuridad y por ende el bajo peso generan sepsis neonatal, a la vez que son factor de riesgo independiente para mortalidad en el periodo neonatal.

En el presente estudio se encuentra una media de edad materna de 25,84 años, el 68% de madres están en el grupo conformado entre los 18 y 35 años, y el 11% en el grupo de menores de 18 años y 21% en el grupo de mayores de 35 años; al comparar estos datos

con un estudio realizado en Caldas, Colombia entre los años 2003 a 2008, se encontró que la proporción de embarazo adolescente ha disminuido a lo largo de los años, encontrando en este estudio una proporción del 16,1%, sin embargo, la tendencia respecto al grupo de edad constituido por las madres mayores de 35 años es la contraria, duplicándose pues en esa época era el 9,7%¹⁴. La tendencia al incremento en embarazos en edades superiores a 35 años supone un riesgo aumentado de desenlaces perinatales adversos, dado el incremento en el riesgo de aneuploidias fetales y prematuridad. Esta postergación del embarazo a edades avanzadas es un fenómeno demográfico característico de algunas sociedades con mayores niveles educativos maternos¹⁵. Se encuentra que la mediana de controles prenatales fue de 4 controles prenatales, cifra que cumple con las recomendaciones de la OMS para reducir desenlaces maternos y neonatales; aunque dado el amplio cubrimiento en aseguramiento de la población estudiada, esa cifra parece baja y hay estudios como el de Mizumoto en Río de Janeiro, que evidenció que la asistencia a menos de 6 controles prenatales se asocia con incremento en la incidencia de sepsis neonatal temprana^{16,17}.

En la literatura, *Streptococcus agalactiae* es el microorganismo aislado con más frecuencia en sepsis neonatal temprana, su identificación se hace con cultivo recto vaginal entre la semana 35 a 37 de gestación¹⁸. En el presente estudio, debido a que la población estaba conformada en su mayoría por madres con gesta-

ciones menores de 35 semanas, el 77% no cumplía con la indicación para la realización de esta tamización, además en el periodo de estudio, esta bacteria se aisló en 2 controles y en ninguno de los casos. Esta baja prevalencia puede estar relacionada con el amplio uso de antibióticos anteparto, que alcanza el 62%.

El 86% de los neonatos requiere invasión vascular, el 80% intubación orotraqueal, hallazgos explicables dada la baja edad gestacional de la población: Estas intervenciones médicas, junto con la nutrición parenteral y la cirugía son factores de riesgo plenamente identificados en la génesis de la infección neonatal. En otros estudios como el de Ramírez-Valdivia en México y Giannoni en Suiza, encontraron resultados similares al del presente estudio^{7,19,20}.

Se aísla *Escherichia coli* en un 21% de los pacientes, esta es la bacteria más frecuente reportada en la literatura como causante de sepsis, este hallazgo es similar al de Giannoni que encontró en los casos de sepsis probada un 22% de aislamientos de *Escherichia coli*, En segundo lugar, se aisló *Candida parapsilosis*, relacionada con la baja edad gestacional de la población estudiada^{7,21,22}. En muchos centros neonatales la *Candida albicans* se mantiene como aislamiento más frecuente, sin embargo, en otros la *Candida parapsilosis* ha venido emergiendo como la *Candida no albicans* predominante en la infección neonatal: En Unidades como la del Hospital Universitario de Nápoles, Italia, este hongo fue el más aislado entre 2006 a 2010, resultados similares al del presente estudio. Esta *Candida* forma parte de la flora endógena y habita con frecuencia en la piel ingresando al torrente sanguíneo a través de lesiones cutáneas: este microorganismo habita las manos del personal sanitario, produce una película adhiriéndose a catéteres con nutrición parenteral, la cual fue usada en todos los pacientes del estudio con aislamiento de *Candida parapsilosis*²². Así mismo el estudio de Garzillo, realizado en Nápoles Italia, encontró que la baja edad gestacional, tiempo de permanencia de catéteres y ventilación mecánica fueron las condiciones más asociadas a las infecciones del torrente sanguíneo por dicho hongo²¹. En el presente estudio se demuestra la asociación entre letalidad y aislamiento de *Candida parapsilosis*, $P = 0,049$ con intervalo de confianza del 95% de 1,03 a 31,53 y al integrarla en el modelo de regresión logística, junto con la vía del parto, logran predecir mortalidad por sepsis neonatal.

Al evaluar las asociaciones relacionadas con factores perinatales, se encuentra que entre tener el antecedente de parto vaginal y presentar letalidad por sepsis neonatal, hay asociación estadísticamente significativa $P = 0,023$ con un Odds ratio de 6,16 con intervalo de confianza del 95% de 1,13 a 32. Estudios como el de Pérez en México, no encontraron dicha asociación⁵. Black et al, describió que la mayoría de

sepsis neonatales por gram negativos tenían el antecedente de haber nacido por cesárea, mientras que los que tenían sepsis por gram positivos habían nacido por parto vaginal²⁴. Esta diferencia se fundamenta en diferentes modos de colonización microbiana según el modo de parto. En las semanas iniciales de vida, los recién nacidos muestran microflora similar a flora vaginal materna y aquellos nacidos por cesárea ilustran un perfil similar al de piel adulta; esta colonización diferente puede explicar las diferencias en sepsis neonatal según la vía del parto y se esperaría que nacer por ser vía vaginal sería un factor protector²⁵. Sin embargo, Olivier et al, estudió 20.038 recién nacidos entre 22 y 32 semanas de edad gestacional, y no demostró diferencia entre sepsis tardía entre los nacidos por cesárea y por parto vaginal²⁶. Una hipótesis que pudiera explicar este incremento en la mortalidad en los pacientes con el antecedente de parto vaginal, estaría relacionada con la presencia de infección vaginal y/o urinaria materna subclínicas en el momento del parto, en el contexto de una población con una baja edad gestacional susceptibles a adquirir estos gérmenes durante el canal del parto y desarrollar este fenómeno infeccioso. Esta hipótesis estaría también apoyada por la asociación encontrada en el presente estudio, con respecto a la edad al momento de aislamiento, la cual tuvo una mediana de 6 días en los casos y de 12 en los controles con una significancia estadística de $P = 0,025$. Este resultado también está acorde con la distribución descrita de manera clásica de muerte en el periodo neonatal, en la cual a menor edad cronológica y menor edad gestacional, mayor es la probabilidad de desenlace fatal³.

Entre las limitaciones del estudio están su carácter retrospectivo, el cual limita la recuperación de datos. Para mitigar esta condición la gran mayoría de variables se tomaron de bases de datos sólidas tales como el registro de defunciones y nacimientos que fueron cruzadas con la base de datos de cultivos positivos de la institución; los escasos datos faltantes se tomaron tanto de la historia clínica materna como neonatal.

Otra limitación importante está relacionada con el bajo rendimiento diagnóstico de los hemocultivos para diagnosticar sepsis neonatal, el cual es el gold estándar para esta patología, éste bajo rendimiento pudiera explicar la baja prevalencia de la enfermedad que hizo difícil recolectar un mayor número de casos a pesar de realizar revisión de historias de un periodo de 6,5 años; lo que nos lleva a otra limitación del estudio relacionado con la baja población que cumplieron con los criterios de inclusión (11 casos) y 33 controles escogidos de manera aleatoria, dato que explica la dificultad en encontrar significancia estadística, y en los casos en los que se halló los intervalos de confianza fueron muy amplios, Además debido a la prematu-

ridad y bajo peso de la mayor parte de la población así como su inestabilidad clínica inherente, hizo que en la mayoría de pacientes no fuera posible la toma de líquido cefalorraquídeo para su cultivo por lo que no se recogió esta variable. Finalmente, debido a que la población estudiada era en su mayor parte prematuros (mediana de edad gestacional 28 semanas) se trata con los problemas a estudiar en esta población, pues la prematuridad per se es un factor generador de mortalidad, predisponente a muchas complicaciones intrínsecas a su condición (enterocolitis necrosante, inmunosupresión, choque entre otras) lo que hace casi imposible desligar la prematuridad como causa de muerte.

Como conclusión la sepsis neonatal en el contexto de una unidad neonatal, es una patología con alta probabilidad de generar desenlaces fatales. En el estudio se identificaron la prematuridad, el antecedente de parto vaginal, el aislamiento microbiológico en sangre durante la primera semana de vida, y fungemia por *Candida parapsilosis* como los principales factores asociados a letalidad por esta patología.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Hug L, Sharrow D, Danzhen Y. Levels & Trends in Child Mortality: Report 2017, United Nations Children's Fund, New York, 2017. www.unicef.org/publications/files/Child_Mortality_Report_2017.pdf
- Lawn JE, Blencowe H, Oza S, et al. Every newborn: Progress, priorities, and potential beyond survival. *Lancet*. 2014;384(9938):189-205.
- Wang H, Bhutta ZA, Coates MM, et al. Global, regional, national, and selected subnational levels of stillbirths, neonatal, infant, and under-5 mortality, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1725-74.
- Centro Nacional de Investigación en ciencias de Salud. Guía de práctica clínica Recién nacido: sepsis neonatal temprana [Internet] 2013;326. Available from: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC_Completa_Sepsis.pdf
- Verdugo MÁ, Benítez EA, Ascencio EP, et al. Sepsis neonatal temprana, incidencia y factores de riesgo asociados en un hospital público del occidente de México. *Rev Chilena Infectología* 2015;32(4):447-52.
- Yusef D, Shalakhti T, Awad S, et al. Clinical characteristics and epidemiology of sepsis in the neonatal intensive care unit in the era of multi-drug resistant organisms: A retrospective review. *Pediatr Neonatol*. 2018;59(1):35-41.
- Shane A, Sanchez P, Stoll B. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017;6736(17):217-32.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. *Critical Care Medicine* 2017;43(3):486-552.
- Rodríguez-Weber M, López-Candiani C, Arredondo-García J, et al. Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal en un hospital de tercer nivel de atención. *Salud Publica Mex*. 2018;5(4):90-5.
- Bernal D, Cardona D. Caracterización de la mortalidad perinatal en Manizales, Colombia, 2009-2012. *Hacia la Promoc la salud* 2014;19(2):66-80.
- Good P, Hooven T. Evaluating Newborns at Risk for Early onset Sepsis. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(2):321-31.
- Sanghvi KP, Tudehope DI. Neonatal bacterial sepsis in a neonatal intensive care unit: A 5-year analysis. 1996;32(4):333-8.
- Samudio G, Monzon R, Ortiz L, et al. Sepsis neonatal tardía nosocomial en una unidad de terapia intensiva: agentes etiológicos y localización más frecuente. *Rev Chil Infectol*. 2015;35(5):547-52.
- Luz M, Echeverry R, Marcela L, et al. Características de madres gestantes y sus recién nacido en relación con la edad de las madres en el departamento de Caldas (Colombia), 2003/2008. *Arch Med*. 2011;11(1):23-8.
- Donoso E, Carvajal J, Vera C, et al. La edad de la mujer como factor de riesgo de mortalidad materna, fetal, neonatal e infantil. *Rev Med Chil*. 2014;142(2):168-74.
- Tekelab T, Chojenta C, Smith R, et al. The impact of antenatal care on neonatal mortality in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(9):1-15.
- Mizumoto BR, Moreira BM, Santoro-Lopes G, et al. Quality of antenatal care as a risk factor for early onset neonatal infections in Rio de Janeiro, Brazil. *Brazilian J Infect Dis*. 2015;19(3):272-7.
- Puopolo K, Benitz W, Zaoutis T. Management of Neonates Born at ≤ 34 6/7 Weeks' Gestation with Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics*. 2018;142(6):e20182896.
- Ramírez-Valdivia J, Pérez-Molina J, Villaseñor-Sierra A, et al. Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2009;47(5):489-92.
- Huang F, Chen H, Yang P. Bird's Eye View of a Neonatologist: Clinical Approach to Emergency Neonatal Infection. *Pediatr Neonatol*. 2016;57(3):167-73.
- Garzillo C, Bagattini M, Bogdanović L, et al. Risk factors for *Candida parapsilosis* bloodstream infection in a neonatal intensive care unit: A case-control study. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):1-9.
- Giannoni E, Agyeman PKA, Stocker M, et al. Neonatal Sepsis of Early Onset, and

- Hospital-Acquired and Community-Acquired Late Onset: A Prospective Population-Based Cohort Study. *J Pediatr.* 2015;201(4):106-114.
23. Durán E, Ramírez De Ocariz I, Ventura P, et al. Candidemia: *Candida parapsilosis* en una unidad de neonatología. *Rev Iberoam Micol.* 2005;22(1):64.
24. Black CG, Tavares L, Stachel A, et al. Distribution of Late-Onset Neonatal Sepsis Pathogens Differs in Inpatient and Outpatient Settings. *Am J Perinatol.* 2019;36(11):1136-41.
25. Neu J, Rushing J. Cesarean Versus Vaginal Delivery: Long-term Infant Outcomes and the Hygiene Hypothesis. *Clin Perinatol.* 2011;38(2):321-31.
26. Olivier F, Bertelle V, Shah PS, et al. Association between birth route and late-onset sepsis in very preterm neonates. *J Perinatol.* 2016;36(12):1083-7.