

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TITULO PROFESIONAL DE MEDICO CIRUJANO

**SEPSIS NEONATAL PRECOZ COMO FACTOR DE RIESGO DE DISPLASIA
BRONCOPULMONAR: ARTICULO DE REVISION**

AUTOR: VILLARREAL CASTAÑEDA DANIELA ISABEL

ASESOR: TAPIA ZERPA JORGE LUIS

Trujillo – Perú

2020

Sepsis neonatal precoz como factor de riesgo de displasia broncopulmonar: Artículo de revisión

Early neonatal sepsis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: Review article

Villarreal Castañeda Daniela Isabel, Tapia Zerpa Jorge Luis.

RESUMEN:

La sepsis neonatal constituye la respuesta inflamatoria sistémica debido a una infección dentro de los 28 primeros días de vida. La sepsis neonatal precoz es la que ocurre durante los primeros 7 días de vida (algunos consideran las primeras 72 horas) y se debe a transmisión vertical de patógenos localizados en el canal de parto y por infecciones intrauterina. La asociación entre la sepsis neonatal y la Displasia broncopulmonar (DBP), una patología crónica pulmonar en relación a la lesión alveolar por la ventilación mecánica y el oxígeno suplementario ha sido poco investigada. La prematuridad es el principal factor de riesgo y la inflamación el mecanismo patogénico común a ambas patologías (DBP y sepsis neonatal). En el transcurso de los últimos 10 años la incidencia de la displasia broncopulmonar no ha disminuido y con esto, tampoco sus implicancias en la morbilidad respiratoria del niño; ante esto, es necesario evaluar la literatura disponible referente a estos tópicos, buscando evidencia científica que permita establecer una conexión entre ellos. Se ha evidenciado que la presencia de *Ureaplasma* en las vías respiratorias incrementa el riesgo de DBP, adicionalmente se ha sugerido a la sepsis neonatal (OR: 2.2 – 2.9) y la sepsis neonatal tardía (OR: 1.64 – 2,17) como factores de riesgo independientes para el desarrollo de DBP; asimismo se ha propuesto a la sepsis neonatal como un factor de riesgo para la severidad de los cuadros (OR: 1.5).

A pesar de ello, la evidencia es escasa y no concluyente, por ello se requiere estudios prospectivos y metaanálisis que aporten conclusiones con mayor nivel de evidencia.

PALABRAS CLAVE:

Sepsis Neonatal, Sepsis neonatal precoz, Sepsis neonatal de inicio temprano, Displasia broncopulmonar.

ABSTRACT:

Neonatal sepsis constitutes the systemic inflammatory response due to infection within the first 28 days of life. Precocious neonatal sepsis is that which occurs during the first 7 days of life (some consider the first 72 hours) and is due to vertical transmission of pathogens located in the birth canal and intrauterine infections. The association between neonatal sepsis and bronchopulmonary dysplasia (BPD), a chronic pulmonary pathology in relation to alveolar injury due to mechanical ventilation and supplemental oxygen has been little investigated. Prematurity is the main risk factor and inflammation is the common pathogenic mechanism for both pathologies (BPD and neonatal sepsis). In the course of the last 10 years, the incidence of bronchopulmonary dysplasia has not decreased and with this, neither have its implications in the respiratory morbidity of the child; Given this, it is necessary to evaluate the available literature on these topics, looking for scientific evidence that allows establishing a connection between them. It has been shown that the presence of ureaplasma in the airways increases the risk of BPD, additionally neonatal sepsis (OR: 2.2 - 2.9) and late neonatal sepsis (OR: 1.64 - 2.17) have been suggested as factors of independent risk for the development of BPD; Neonatal sepsis has also been proposed as a risk factor for the severity of the symptoms (OR: 1.5). Despite this, the evidence is scarce and inconclusive, which is why prospective studies and meta-analyzes are required to provide conclusions with a higher level of evidence.

KEYWORDS:

Neonatal sepsis, Early neonatal sepsis, early-onset neonatal, bronchopulmonary dysplasia.

INTRODUCCIÓN:

La sepsis neonatal constituye un síndrome clínico que se diagnostica en lactantes menores de 28 días de vida, puede incluir la presencia de signos sistémicos de infección, colapso circulatorio y falla orgánica multisistémica. Sepsis se define como “la disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección”; sin embargo, en neonatología las definiciones empleadas son bastante heterogéneas y no existe todavía un consenso universalmente aceptado. La sepsis neonatal puede ser clasificada de acuerdo al momento de su instauración en sepsis neonatal de inicio temprano (EONS: early-onset neonatal sepsis) y de inicio tardío (LONS: Late-onset neonatal sepsis). Si bien no existe una definición unificada se considera que la sepsis neonatal de inicio temprano es aquella que ocurre dentro de las primeras 24 horas hasta la primera semana de vida, otro colectivo médico importante considera esta definición cuando el cuadro clínico inicia dentro de las primeras 72 hrs de vida¹⁻⁶.

El gold estándar para el diagnóstico de sepsis neonatal es la presencia de un hemocultivo positivo, además, este hallazgo ha demostrado estar asociado con la aparición aguda de 3 o más signos clínicos (S: 61.5% E:76.2%); sin embargo, las investigaciones han demostrado que un patógeno puede ser identificado solo en el 36% de los hemocultivos en los casos de sepsis neonatal. Por otro lado, es importante considerar que algunos resultados positivos pueden ser producto de contaminación o colonización de la muestra por otros patógenos (error tipo I) y también considerar la posibilidad de un patógeno no bacteriano como factor etiológico de la sepsis (hongos, virus, etc.)^{6,7,8}.

Recientemente, para definir la sepsis en neonatos, Wynn ha desarrollado una escala de evaluación secuencial de insuficiencia orgánica aplicable a esta población (nSOFA);

esta escala emplea puntuaciones categóricas (rango de puntaje total: 0-15) para describir de forma objetiva los cambios en los requerimientos de oxígeno, la necesidad de apoyo inotrópico y la presencia de trombocitopenia. Esta escala ha mostrado un área bajo la curva de 0.79 a las 6 horas (IC: 0.66-0.92, $p < 0.001$) y siendo maximizada su sensibilidad y especificidad con un punto de corte $nSOFA \geq 3$ (S: 75-100%, E:68-77%)⁷.

Para fines de investigación, existen quienes clasifican a la sepsis neonatal en dos categorías: diagnosticada por clínica y confirmada por hemocultivo; otros investigadores también incluyen como criterio el empleo de antibioticoterapia por al menos 7 días. LA ausencia de criterios definitivos impide y dificulta la comparación entre los estudios disponibles; así como a implementación de ensayos clínicos futuros; por ello, es necesario crear criterios unificados para definir y clasificar universalmente a esta patología¹⁻⁵.

La displasia broncopulmonar fue inicialmente descrita en 1967, en lactantes prematuros que tenían una patología altamente letal conocida como “enfermedad de la membrana hialina” (también conocido como síndrome de distrés respiratorio), como consecuencia del uso de altos niveles de oxígeno suplementario y ventilación mecánica sin presión positiva al final de la espiración en los intentos por salvar la vida de estos bebés. La lesión que estos factores generaban en las vías aéreas y parénquima pulmonar aún en desarrollo de estos recién nacidos condicionaban una recuperación lenta y prolongada de los pocos sobrevivientes que había en esa época; el término de “displasia broncopulmonar” fue la denominación que los autores otorgaron a este síndrome por sus características histopatológicas. Más de medio siglo después, con el uso de corticoides prenatales, surfactante, dispositivos de soporte respiratorio modernos y técnicas avanzadas de atención neonatal la supervivencia de los prematuros afectados ha

mejorado de forma significativa, esto permite a su vez modificar la visión inicial que se tenía originalmente de la displasia broncopulmonar, siendo considerada como la resultante de la suma de múltiples factores que interactúan desde antes de la concepción, a lo largo de la vida intrauterina e incluso después del parto pretérmino, una expresión clínica que combina plasticidad de desarrollo pulmonar, lesión y mecanismos de reparación⁹⁻¹¹.

Existen muy pocos estudios disponibles acerca de la interacción de estos dos entes clínicos: sepsis neonatal precoz y displasia broncopulmonar; si bien la prematuridad es un factor crucial y determinante en los recién nacidos afectados por ambas patologías, es posible que exista una asociación directa entre ellas.

El objetivo principal de la presente investigación es encontrar evidencias que nos permitan establecer una conexión entre Sepsis Neonatal temprana y Displasia broncopulmonar mediante la revisión de la literatura disponible hasta la fecha.

METODOLOGÍA:

Se realizó una revisión narrativa, a partir de una búsqueda en las bases de datos Pubmed/Medline, BVS y Cochrane Library de todos los artículos publicados hasta el 14 de julio de 2020. La búsqueda de términos incluyó las palabras clave sugeridas por el vocabulario controlado Medical Subjects Headings (MeSH) y conectores: ("neonatal sepsis" OR "early neonatal sepsis" OR "early-onset neonatal sepsis") AND ("bronchopulmonary dysplasia"). De forma complementaria se empleó la traducción de nuestra estrategia de búsqueda al español: ("sepsis neonatal" O "sepsis neonatal precoz" O "sepsis neonatal de inicio temprano") Y ("displasia broncopulmonar") en el motor Google Scholar. Con los criterios de búsqueda ya mencionados se obtuvo 125 resultados Se seleccionaron aquellos artículos que contenían información relacionada con el tema de estudio, pertinente y relevante; para ello se eliminaron duplicados, se

aplicaron filtros por título, resumen y texto completo. Como resultado de este proceso se incluyeron 57 artículos para la elaboración del presente manuscrito.



NEONATAL Y SEPSIS NEONATAL DE INICIO PRECOZ:

A nivel mundial, la sepsis neonatal afecta a 3 millones de recién nacidos al año y representa hasta el 30% de las muertes en lactantes menores de 28 días. La tasa de incidencia en sepsis neonatal por diagnóstico clínico es de 30 por cada mil nacidos vivos (mortalidad: 4.7%), mientras que en la sepsis con cultivo positivo es de 6 por 1000 mil nacidos vivos (mortalidad 2.2%). Históricamente la incidencia de sepsis neonatal de inicio tardío se ha incrementado progresivamente en los últimos 50 años, mientras que la incidencia de la sepsis neonatal de inicio temprano se ha ido reduciendo; esta última, afecta a 2 de cada 100 lactantes con muy bajo peso al nacer, siendo la prematuridad el factor de riesgo más importante para esta patología^{12,13}.

Los patógenos que con mayor frecuencia están involucrados en la sepsis neonatal, incluyen bacterias, virus y hongos, siendo las primeras por lejos las más frecuentes. Las bacterias involucradas incluyen *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa negativos, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli* y estreptococos del grupo B; Las prevalencias de infección por estos patógenos difieren de acuerdo a las estadísticas de cada país y región. Históricamente se han aplicado estrategias como la profilaxis antibiótica intraparto y la toma de cultivos en gestantes de 35 a 37 semanas para prevenir la transmisión vertical del estreptococo del grupo B, como resultado en países desarrollados la incidencia de sepsis neonatal por este patógeno ha disminuido hasta en un 70%, sin embargo, esto condicionó que

actualmente los causantes más comunes de sepsis sean *Escherichia coli* y otras bacterias grampositivas^{1,12-15}.

Por otro lado, en la sepsis neonatal precoz que se asocia a transmisión vertical de patógenos, los microorganismos más frecuentes son estreptococos del grupo B, *Escherichia coli*, estafilococos coagulasa negativos, *Haemophilus influenzae* y *Listeria monocytogenes*. Los factores de riesgos principales son la prematuridad, rotura prematura de membranas, corioamnionitis, aspiración meconial, bajo peso al nacimiento, fiebre en la madre durante el trabajo de parto, más de 3 exámenes vaginales durante el trabajo de parto y cualquier infección de la gestante durante el trabajo de parto. La sepsis neonatal en recién nacidos a término es más frecuente en varones, mientras que en los pre términos no hay diferencias por sexo; adicionalmente, la pobreza es un factor que incrementa la mortalidad por sepsis neonatal de forma significativa^{12,16-19}.

Los hallazgos clínicos inicialmente son sutiles, lo que establece un riesgo significativo de retraso en el diagnóstico y reconocimiento de la sepsis. La sospecha clínica para sepsis neonatal de inicio temprano debe estar presente frente a antecedentes de sufrimiento fetal antes o durante el parto, líquido amniótico meconial o puntuaciones bajas de APGAR en las evaluaciones iniciales; es importante estar alerta ante signos de intolerancia alimentaria, irritabilidad o somnolencia excesiva del recién nacido. Cuando el cuadro clínico ya se encuentra establecido se puede evidenciar fiebre (más frecuente en a términos) o hipotermia (más frecuente en pre términos), taquicardia o bradicardia, signos de mala perfusión, signos de dificultad respiratoria (aleteo nasal, tirajes, cianosis, apneas), signos de intolerancia alimentaria (vómitos, distensión abdominal) y signos neurológicos (reflejos primitivos anormales, letargo, convulsiones, hipotonía)^{1,13,18}.

Las pruebas de apoyo al diagnóstico tienen un papel muy importante en estos cuadros, es imprescindible realizar un hemograma completo y evaluar el recuento absoluto de neutrófilos y el recuento de las formas inmaduras, así como su relación Índice inmaduros/total de neutrófilos (I/T). Los valores de I/T mayores o iguales a 0.2 son muy predictivos de infección; sin embargo, un parámetro recientemente introducido (I/T^2), que se calcula dividiendo el I/T entre el recuento total de neutrófilos ha demostrado mejor especificidad; cabe resaltar que todos estos parámetros deben ser evaluados después de las 4 horas de nacimiento para optimizar sus parámetros predictivos. Por otro lado, el gold estándar sigue siendo el hemocultivo para confirmar el diagnóstico, pero la gran limitante es su baja sensibilidad y el tiempo que debe transcurrir para la obtención de resultados (de 48 a 72 horas), a esto se suma los falsos positivos que se puedan originar del proceso de recolección y manejo de las muestras, así como el volumen de muestra necesario (0,5 ml por muestra, de dos sitios diferentes) para mejorar el rendimiento diagnóstico^{1,13,17,20}.

Los cultivos de orina no deben solicitarse en sepsis de inicio temprano por lo poco frecuentes que son las infecciones de tracto urinario en esta etapa de vida; por otro lado, la punción lumbar (PL) sí debe realizarse rutinariamente en estos pacientes. En caso que no se haya realizado una PL en un recién nacido con hemocultivo positivo, ésta debe realizarse inmediatamente y de forma preferente antes de iniciar antibióticos. Los reactantes de fase aguda también han sido estudiados como biomarcadores de sepsis neonatal: La procalcitonina es más específica para cuadros bacterianos, y se eleva más precozmente que la proteína C reactiva (PCR), esta última en mediciones seriadas es útil para el seguimiento evolutivo de la infección. Por otro lado, una molécula relativamente nueva, la presepsina, ha demostrado altos niveles de precisión diagnóstica y probablemente será un marcador valioso en el diagnóstico de sepsis neonatal^{1,13,18,21-23}.

Existen sistemas de puntuación predictiva multivariada (p. ej. EONS calculator) que pueden sugerir la necesidad de administrar antibióticos; no obstante, a pesar de que al emplear factores de riesgo materno-perinatales, se disminuye el porcentaje de neonatos que se someten a exámenes de laboratorio, sus parámetros predictivos no son los idóneos²⁴. En el otro extremo se encuentra la reacción en cadena de polimerasa que puede detectar la presencia de diversos microorganismos y genes de resistencia a antimicrobianos en pocas horas con niveles de precisión diagnósticas excelentes, además puede realizarse en una amplia variedad de fluidos corporales sin necesidad de cultivos; sin embargo, su escasa disponibilidad y costos son las grandes limitantes en muchas regiones^{1,13,18}.

El tratamiento con antibióticos debe iniciarse tan pronto se sospeche de sepsis neonatal, ante la presencia de síntomas clínicos, valores anormales de laboratorio o la presencia de más de un factor de riesgo; algunas sociedades recomiendan que ante la presencia de corioamnionitis materna aún en ausencia de signos clínicos se justifica el inicio de antibioticoterapia. La elección de los medicamentos es variable en función de la edad, el foco de infección, el patógeno sospechoso, la disponibilidad de recursos y los patrones locales de resistencia microbiana^{1,13,18}.

La cobertura antibiótica empírica debe incluir ampicilina (cobertura para los estreptococos del grupo B) y gentamicina (cobertura para *Escherichia coli* y otras gramnegativas) por vía endovenosa; en casos de meningitis bacteriana el aminoglucósido debe administrarse junto con cefotaxima por su penetración adecuada en la barrera hematoencefálica, no debe utilizarse ceftriaxona por incrementar el riesgo de kernicterus durante los primeros 7 días de vida. En entornos de bajos recursos o cuando no es posible hospitalizar al paciente podría emplearse la combinación de amoxicilina vía oral y gentamicina intramuscular. Se recomienda reevaluar al paciente

a las 48 horas y suspender los antibióticos si la infección es poco probable; en caso de confirmar la sepsis con hemocultivo, la duración del tratamiento debe ser de 10 a 14 días realizando hemocultivos seriados hasta que estos sean negativos. Las determinaciones seriadas de PCR también pueden ser empleadas para tomar la decisión de interrumpir antibióticos^{1,13,18,24-26}.

DISPLASIA BRONCOPULMONAR

La displasia broncopulmonar (DBP) continúa siendo la complicación más común asociada con la prematuridad, su incidencia se incrementa de forma proporcional a la disminución de la edad gestacional y el menor peso al nacimiento; de esta manera la prematuridad y el bajo peso al nacer son los factores de riesgo más importantes. Otros factores de riesgo incluyen el retraso de crecimiento intrauterino (RCIU), sexo masculino, corioamnionitis, raza caucásica y tabaquismo materno. Existen otros factores de riesgo que influyen en el deterioro pulmonar como la sepsis neonatal, el aumento de niveles de proteínas inflamatorias y la presencia de cardiopatías congénitas, entre el 50-70% de estos lactantes desarrollarán DBP. Por otro lado, estudios en gemelos han demostrado que puede haber factores de riesgo genéticos involucrados, que aún se encuentran en proceso de investigación^{9,27-30}.

La arquitectura compleja de los sáculos y alveolos pulmonares en estrecha relación con los capilares sanguíneos permiten un intercambio gaseoso eficiente después del nacimiento. El desarrollo embrionario pulmonar inicia entre la tercera y sexta semana de desarrollo, en su formación intervienen complejos mecanismos paracrinos y durante el tercer trimestre (desde la semana 28) ocurre un proceso de tabicación que incrementa

el área de superficie para el intercambio gaseoso y se incrementa la producción del agente tensioactivo en cantidad y calidad por parte de los neumocitos tipo 2. La adaptación postnatal de los pulmones prematuros a la vida extrauterina se ve desafiada por los mecanismos de lesión pulmonar que incluyen ventilación mecánica, incremento de la fracción inspirada de oxígeno, deficiencia de surfactante, nutrición inadecuada, procesos inflamatorios; y que en conjunto alteran el crecimiento, maduración y reparación pulmonar, teniendo consecuencias de por vida³¹⁻³³.

La DBP es un síndrome clínico en el cual la lesión pulmonar ha alterado los procesos de alveolización y desarrollo microvascular; estos cambios resultan en una mecánica pulmonar e intercambio gaseoso alterados. En los supervivientes a largo plazo genera patrones patológicos muy heterogéneos a nivel pulmonar, pudiéndose evidenciar fibrosis, enfisema y lesiones variables en las vías respiratorias; todo esto refleja el daño pulmonar en el prematuro por factores prenatales y posnatales. Por otro lado, la hipertensión pulmonar y la enfermedad vascular pulmonar son importantes contribuyentes a la patogénesis de la DBP, y a pesar de los grandes avances en la atención neonatal de las unidades de cuidados intensivos, estas patologías continúan representando un desafío clínico importante³⁴⁻³⁷.

La definición empleada para el diagnóstico ha evolucionado a lo largo del tiempo y aún no se cuenta con criterios óptimos. El informe inicial de Northway y colaboradores describió enfermedad pulmonar crónica en prematuros sobrevivientes de SDR con casos de enfisema progresivo y fibrosis atribuibles a la toxicidad por oxígeno y altas presiones de la ventilación. La primera definición de DBP tuvo como criterio el requerimiento de oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad post-menstrual (EPM), luego se incluyó el criterio de los 28 días acumulativos de oxígeno suplementario y la clasificación de gravedad de acuerdo al porcentaje de oxígeno suplementario que

requería; más adelante se propuso una “prueba fisiológica” mediante la medición de la saturación de oxígeno a los 60 minutos de provocación con aire ambiental. La definición actual propuesta por el NICHD clasifica a los lactantes prematuros de la siguiente manera: Sin DBP (no requieren soporte ventilatorio), DBP grado 1 (cánula nasal ≤ 2 l / min), DBP grado 2 (cánula nasal > 2 l / min o presión positiva no invasiva) y DBP grado 3 (uso de ventilación mecánica invasiva). En los prematuros el diagnóstico a cierta edad, ya sea a las 36 semanas postmetruales o 28 días posnatales, el lactante requiere cierta cantidad de oxígeno, o incluso ventilación mecánica, esa necesidad lleva consigo a una disfunción del tracto respiratorio, este diagnóstico puede predecir la afectación pulmonar en la infancia y niñez. Las futuras definiciones deben mejorar sus parámetros predictivos y considerar la implicancia de la enfermedad ya que las definiciones son estáticas y se basan solo en la medición del estatus respiratorio a los 28 días de vida o 36 ss. de edad gestacional, sin embargo no lo evalúan a largo plazo o no lo incorporan en el seguimiento, por eso varios autores plantean que se debería incluir información al menos durante el primer año de vida, para ello es importante incorporar los factores prenatales y biomarcadores de lesión pulmonar que aún se encuentran en investigación^{9,38-40}.

Las estrategias de prevención se centran en reducir la exposición a la ventilación mecánica, buscando minimizar o evitar el daño pulmonar a largo plazo, para ello se le da preferencia al soporte respiratorio no invasivo como la ventilación intermitente nasal de presión positiva (NIPPV) y la presión positiva nasal continua en la vía aérea (NCPAP); sin embargo, la eficacia de estas intervenciones en la reducción de las tasas de DBP ha sido modesta. También se ha optado administrar el surfactante exógeno con catéteres delgados (tradicionalmente se administraba mediante tubo endotraqueal),

reduciendo el riesgo de muerte y DBP en comparación con los métodos convencionales^{41,42}.

El tratamiento con estimulantes respiratorios (cafeína) es el que mejores resultados ha demostrado en la reducción del riesgo de DBP y acortando la duración de la ventilación mecánica, así como la exposición a oxígeno suplementario; sin embargo, aún quedan muchos vacíos de conocimiento en el uso de estas sustancias. Por otro lado, el uso de corticoides cuando se administran poco después del nacimiento previenen la progresión de la lesión pulmonar a DBP, en contraste la corticoterapia prenatal no reduce las tasas de incidencia de esta patología. La investigación sobre el uso de corticoides se ha detenido por las preocupaciones sobre los efectos a largo plazo en los pacientes tratados^{47,47}.

El óxido nítrico inhalado (NOi) es un tratamiento eficaz para la hipertensión pulmonar neonatal; sin embargo, no hay evidencia que permita recomendar su uso en DBP ya que los resultados son muy variables en función de la etnia de las poblaciones estudiadas. La titulación de la administración de oxígeno suplementario para lograr niveles de saturación de oxígeno objetivos es otra a considerar en el tratamiento, los niveles de saturación objetivo altos (91-95%) reducen el riesgo de muerte y enterocolitis necrotizante, mientras que los niveles bajos (85-89%) reducen el riesgo de retinopatía del prematuro, cabe destacar que no se ha evidenciado diferencias significativas en las tasas de DBP entre estos dos grupos^{44,46}.

El pronóstico es variable y algunos recién nacidos desarrollarán enfermedad respiratoria crónica grave y comorbilidades a lo largo de la infancia, se ha evidenciado patrones restrictivos y obstructivos, siendo más frecuentes estos últimos. Los niños con DBP intrínsecamente tienen una función pulmonar más baja en comparación con aquellos sin esta patología, asimismo tienen un riesgo incrementado de desarrollar asma durante la

edad preescolar y escolar. El 50% de los niños con DBP serán hospitalizados durante los 2 primeros años de vida debido a exacerbaciones pulmonares causadas por virus respiratorios, las exposiciones ambientales (p. ej. Tabaco) juegan un rol importante en el desarrollo de exacerbaciones y afectación de la función pulmonar de estos niños. Ante la ausencia recomendaciones basadas en evidencia, los enfoques de manejo a largo plazo de la DBP son inciertos y continúan basándose en experiencia clínica, pequeñas series de casos y estrategias basadas en conocimiento fisiológicos^{47,48}.

SEPSIS NEONATAL COMO FACTOR DE RIESGO PARA DISPLASIA BRONCOPULMONAR:

La DBP es el resultado de la exposición de pulmones inmaduros a varios factores antenatales y postnatales que llevan a un desarrollo pulmonar aberrante, así como a anomalías disfuncionales del parénquima pulmonar y su vasculatura; el estado inflamatorio sistémico de un cuadro séptico puede afectar el desarrollo y maduración pulmonar condicionando la lesión alveolar y de las vías aéreas, y en suma la presentación de DBP^{9,37}.

Un factor importante en la DBP es el “biotrauma”, que consiste en la lesión pulmonar causada por mediadores de respuesta inflamatoria como citosinas y quimiocinas; la sepsis es la causa predominante de biotrauma en recién nacidos prematuros al generar inflamación excesiva y que rebasa los mecanismos inhibitorios, teniendo como resultado final la alteración en el desarrollo pulmonar⁴⁹.

Se ha establecido que la inflamación pulmonar es uno de los principales factores de riesgos involucrados en la patogénesis de la DBP, habiéndose demostrado una clara

asociación entre infección posnatal y el desarrollo de esta patología; ya que el punto común en la fisiopatología de la sepsis neonatal de inicio temprano y la DBP es la prematuridad, se podría sospechar que los prematuros de madres con corioamnionitis tienen mayor susceptibilidad de desarrollar DBP. Uno de los agentes infecciosos que frecuentemente contaminan el líquido amniótico desencadenando una respuesta inflamatoria fetal y neonatal es *Ureaplasma urealyticum*, el cual ha sido aislado del pulmón de niños que desarrollaron DBP⁵⁰.

Se ha demostrado en algunos estudios longitudinales que la sepsis neonatal es un factor de riesgo independiente que incrementa la incidencia de DBP. Una cohorte histórica en Montreal que evaluó los registros de 1192 recién nacidos prematuros evidenció que el 37.6% de los lactantes con sepsis neonatal desarrollaron DBP ($p < 0.0001$). El análisis de regresión logística multinomial ordinal permitió sugerir a la sepsis neonatal como un factor de riesgo para el desarrollo de DBP (OR: 2.2, IC 95% [1.5 – 3.1])⁵¹, adicionalmente el desarrollo de cuadros severos también se asoció a la presencia de sepsis neonatal (OR: 1.5, IC 95% [1.1 – 2.1])⁵¹. Otro estudio longitudinal de recién nacidos con muy bajo peso al nacer encontró que el 57%, 38% y 67% de los lactantes que desarrollaron DBP leve, moderada y severa, respectivamente, tuvo sepsis neonatal tardía; encontrando asociación significativa entre estas dos patologías (OR: 1.64, IC 95% [0.35 – 7.74])⁵²; un tercer estudio que evaluó a una cohorte de 1260 lactantes con peso al nacer < 1500 gr también evidenció que la sepsis neonatal tardía sería un factor de riesgo significativo para el desarrollo de DBP (OR: 2.17, IC 95% [1.38 – 3.41], $p < 0.001$)⁵³.

En contraste, algunos estudios han demostrado que los procesos inflamatorios intrauterinos que experimentó el recién nacido no son factores de riesgo para DBP, pero las secuelas asociadas de la corioamnionitis (p. ej. Sepsis neonatal) incrementan el

riesgo de desarrollarla. Dos estudios evidenciaron una reducción en las tasas de DBP en lactantes con muy bajo peso al nacer expuestos a corioamnionitis, sin embargo, esto no ocurrió en aquellos que desarrollaron sepsis neonatal, en quienes las tasas se incrementaron, estos hallazgos sugirieron que la sepsis neonatal es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de DBP (OR: 2.9, IC 95% [1.1 – 7.4])^{54,55}.

Otro factor que debe considerarse es el microbioma fetal; diversos mecanismos (p. ej. barotrauma, volutrauma, niveles excesivos de oxígeno) participan en el desarrollo de un estado inflamatorio pulmonar en la génesis de la DBP, esta inflamación puede no limitarse a los pulmones y originar un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y disfunción multiorgánica; este proceso podría condicionar el uso temprano de antibióticos en los lactantes expuestos a estas condiciones y finalmente alterar el microbioma pulmonar normal, empeorando la lesión pulmonar existente y pudiendo desencadenar una verdadera sepsis^{9,52}.

Un ejemplo de lo ya mencionado puede evidenciarse en recién nacidos prematuros menores de 34 semanas y con peso al nacer entre 500 – 1250 gr que desarrollaron DBP severa; en los aspirados traqueales de estos pacientes se recuperó mayor cantidad de *Ureaplasma* y menor de *Staphylococcus* durante los primeros días de vida, lo cual en cierta medida sustenta la contribución potencial del microbioma en el desarrollo pulmonar⁵⁶.

Estos hallazgos nos permiten sugerir que la infección postnatal sería el predictor más importante en el desarrollo de DBP; mediante mecanismos que involucran inflamación sistémica, estrés oxidativo y lesión endotelial, la sepsis neonatal interrumpiría el desarrollo pulmonar y conduciría a DBP.

Es necesario realizar más estudios que demuestren la asociación entre ambos entes clínicos y refuercen o refuten la escasa evidencia disponible hasta el momento, teniendo

en cuenta que se cuenta con un número pequeño de estudios observacionales y con ningún metaanálisis que permita evaluar críticamente la calidad de estos estudios y llegar a conclusiones sustentadas en evidencia científica confiable luego de condensar sistemáticamente la información disponible; por otro lado se evidencia la necesidad de realizar investigación, en mayor cantidad y calidad en este tópico, en respuesta al impacto que ambos entes clínicos tienen en la mortalidad y morbilidad a largo plazo en los recién nacidos^{49,54,55,57}.

CONCLUSIONES:

La sepsis neonatal continúa siendo una causa importante de morbimortalidad en el mundo, asociados a recién nacidos prematuros de madres con corioamnionitis que tienen mayor susceptibilidad de desarrollar DBP. La prematuridad es el factor clave para el desarrollo de ambas patologías: Sepsis neonatal y DBP.

La DBP es el resultado de la exposición de pulmones inmaduros a varios factores antenatales y postnatales que llevan a un desarrollo pulmonar aberrante, así como a anomalías disfuncionales del parénquima pulmonar y su vasculatura; el estado inflamatorio sistémico de un cuadro séptico puede afectar el desarrollo y maduración pulmonar condicionando la lesión alveolar y de las vías aéreas, y en suma la presentación de DBP

Otros factores importantes a considerar que coadyuvan a la presentación de DBP son: la insuficiencia placentaria, la alteración del microbioma general y pulmonar por el uso de

antibióticos y efectos mecánicos desencadenados por el uso del ventilador mecánico (barotrauma, volutrauma, atelectrauma) y uso excesivo de oxígeno.

Se ha encontrado evidencia escasa y no concluyente que sugiere asociación entre la sepsis neonatal y el desarrollo posterior de DBP, siendo esta una oportunidad para la ejecución de estudios prospectivos y metaanálisis.

AGRADECIMIENTOS:

Al Dr. Jorge Luis Tapia Zerpa, por la asesoría para el desarrollo del presente manuscrito. A la Universidad Privada Antenor Orrego por impulsar la investigación en nuestro país.

CONFLICTO DE INTERESES:

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Ershad M, Mostafa A, Dela Cruz M, Vearrier D. Neonatal Sepsis. *Curr Emerg Hosp Med Rep.* 2019; 7(3):83–90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32226657>
2. Klingenberg C, Kornelisse RF, Buonocore G, Maier RF, Stocker M. Culture-negative early-onset neonatal sepsis - at the crossroad between efficient sepsis care and antimicrobial stewardship. *Front Pediatr.* 2018; 6: 70.
3. Wynn J. Early sepsis does not increase the risk of late sepsis in very low birth weight neonates. *J Pediatr.* 2014; 162(5): 942–948.e3.
4. Iroh Tam PY, Bendel CM. Diagnostics for neonatal sepsis: Current approaches and future directions. *Pediatr Res.* 2017; 82(4): 574–83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28574980/>

5. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, De Giorgi E, Schettini F, et al. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand A Review. *Pediatr Neonatol.* 2016; 57(4): 265–73. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26750406/>
6. Wynn J. Defining Neonatal Sepsis. *Curr Opin Pediatr.* 2017; 28(2): 135–140. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4786443/>.
7. Wynn J, Pollin R. A Neonatal Sequential Organ Failure Assessment Score Predicts Mortality to Late-Onset Sepsis in Preterm Very Low Birth Weight Infants. *Pediatr Res.* 2020; 88(1): 85–90. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7007331/>.
8. Wynn J, Wong R, Shanley T, Bizzarro M, Saiman L, Polin R. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2014; 15(6): 523–528. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4087075/>.
9. Thébaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, Steinhorn RH, et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Nat Rev Dis Prim.* 2019; 5(1): 78.
10. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert T V., et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *Journal of Pediatrics.* 2018. 300–308. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5970962>.
11. Abman SH, Bancalari E, Jobe A. The evolution of bronchopulmonary dysplasia after 50 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195(4): 421–424. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28199157/>

12. Zhou B, Liu X, Wu J Bin, Jin B, Zhang YY. Clinical and microbiological profile of babies born with risk of neonatal sepsis. *Exp Ther Med*. 2016; 12(6): 3621–3625.
13. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2018. 6; 223–230. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29508706/>
14. Lim WH, Lien R, Huang YC, Chiang MC, Fu RH, Chu SM, et al. Prevalence and pathogen distribution of neonatal sepsis among very-low-birth-weight infants. *Pediatr Neonatol*. 2012; 53(4): 228–234. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22964280/>.
15. Fenton-Jones M, Cannon A, Paul SP. Recognition and nursing management of sepsis in early infancy. *Emerg Nurse*. 2017; 25(6): 23–29. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29115766/>.
16. Bohanon FJ, Nunez Lopez O, Adhikari D, Mehta HB, Rojas-Khalil Y, Bowen-Jallow KA, et al. Race, Income and Insurance Status Affect Neonatal Sepsis Mortality and Healthcare Resource Utilization. *Pediatr Infect Dis J*. 2018; 37(7): 178–184.
17. Ocviyanti D, Wahono WT. Risk Factors for Neonatal Sepsis in Pregnant Women with Premature Rupture of the Membrane. *J Pregnancy*. 2018.
18. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017; 390(10104): 1770–1780. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28434651/>
19. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, De Giorgi E, Schettini F, et al. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review.

- Pediatrics and Neonatology. 2016; 57: 265–273. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26750406/>
20. Newman TB, Draper D, Puopolo KM, Wi S, Escobar GJ. Combining immature and total neutrophil counts to predict early onset sepsis in term and late preterm newborns: Use of the I/T2. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33(8): 798–802.
21. Ruangkit C, Satpute A, Vogt BA, Huyen C, Viswanathan S. Incidence and risk factors of urinary tract infection in very low birth weight infants. *J Neonatal Perinatal Med*. 2016; 9(1): 83–90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27002263/>
22. Parri N, Trippella G, Lisi C, De Martino M, Galli L, Chiappini E. Accuracy of presepsin in neonatal sepsis: systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019; 17(4): 223–232. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30775935/>
23. Gkentzi D, Dimitriou G. Procalcitonin use for shorter courses of antibiotic therapy in suspected early-onset neonatal sepsis: Are we getting there? *J Thorac Dis*. 2017; 9(12): 4899–4902. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5756965/>
24. 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(4): 365–371. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28241253/>
25. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE. Management of neonates born at ≥ 35 0/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2018; 142(6). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30455342/>

26. World Health Organization. Managing possible serious bacterial infection in young infants when referral is not feasible. WHO. 2019. Disponible en: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/bacterial-infection-infants/en/
27. Ambalavanan N, Van Meurs KP, Perritt R, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stevenson DK, et al. Predictors of death or bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory failure. *J Perinatol*. 2008; 28(6): 420–426.
28. Lavoie PM, Pham C, Jang KL. Heritability of bronchopulmonary dysplasia, defined according to the consensus statement of the national institutes of health. *Pediatrics*. 2008; 122(3): 479–485.
29. Bhandari V, Gruen JR, Jang KL, Göpel W, Hallman M, Lavoie PM. Genetics of bronchopulmonary dysplasia: When things do not match up, it is only the beginning. *J Pediatr*. 2019; 208: 298–299. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30737034/>
30. Parad RB, Winston AB, Kalish LA, Gupta M, Thompson I, Sheldon Y, et al. Role of Genetic Susceptibility in the Development of Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr*. 2018; 203: 234–241. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30287068/>
31. Whitsett JA, Kalin T V., Xu Y, Kalinichenko V V. Building and regenerating the lung cell by cell. *Physiol Rev*. 2019; 99(1): 513–554.
32. Hogan BLM, Barkauskas CE, Chapman HA, Epstein JA, Jain R, Hsia CCW, et al. Repair and regeneration of the respiratory system: Complexity, plasticity, and mechanisms of lung stem cell function. *Cell Stem Cell*. 2014; 15(2): 123–38.

33. Guo M, Du Y, Gokey JJ, Ray S, Bell SM, Adam M, et al. Single cell RNA analysis identifies cellular heterogeneity and adaptive responses of the lung at birth. *Nat Commun.* 2019; 10(1).
34. Higano NS, Spielberg DR, Fleck RJ, Schapiro AH, Walkup LL, Hahn AD, et al. Neonatal pulmonary magnetic resonance imaging of bronchopulmonary dysplasia predicts short-term clinical outcomes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198(10): 1302–11.
35. Taglauer E, Abman SH, Keller RL. Recent advances in antenatal factors predisposing to bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2018;42(7):413–24.
36. Mourani PM, Sontag MK, Younoszai A, Miller JI, Kinsella JP, Baker CD, et al. Early pulmonary vascular disease in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de enero de 2015; 191(1): 87–95.
37. Balany J, Bhandari V. Understanding the impact of infection, inflammation, and their persistence in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Front Med.* 2015; 2.
38. Mahlman M, Karjalainen MK, Huusko JM, Andersson S, Kari MA, Tammela OKT, et al. Genome-wide association study of bronchopulmonary dysplasia: A potential role for variants near the CRP gene. *Sci Rep.* 2017; 7(1).
39. Dysart K, Gantz MG, McDonald S, Bamat NA, Keszler M, Kirpalani H, et al. The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants An Evidence-based Approach. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de septiembre de 2019; 200(6): 751–759. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30995069/>

40. Steinhorn R, Davis JM, Göpel W, Jobe A, Abman S, Laughon M, et al. Chronic Pulmonary Insufficiency of Prematurity: Developing Optimal Endpoints for Drug Development. *J Pediatr.* 2017; 191: 15-21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29173299/>
41. Lemyre B, Laughon M, Bose C, Davis PG. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 12). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27976361/>
42. Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017; 102(1): F17–23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27852668/>
43. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med.* 2007; 357(19): 1893–1902. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17989382/>
44. Askie LM, Darlow BA, Finer N, Schmidt B, Stenson B, Tarnow-Mordi W, et al. Association between oxygen saturation targeting and death or disability in extremely preterm infants in the neonatal oxygenation prospective meta-analysis collaboration. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2018; 319(21): 2190–2201.
45. Askie LM, Davies LC, Schreiber MD, Hibbs AM, Ballard PL, Ballard RA. Race Effects of Inhaled Nitric Oxide in Preterm Infants: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *J Pediatr.* 2018; 193: 34-39. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29241680/>

46. Askie LM, Ballard RA, Cutter GR, Dani C, Elbourne D, Field D, et al. Inhaled nitric oxide in preterm infants: An individual-patient data meta-analysis of randomized trials. *Pediatrics*. 2011; 128(4): 729–739.
47. Lombardi E, Fainardi V, Calogero C, Puglia M, Voller F, Cuttini M, et al. Lung function in a cohort of 5-year-old children born very preterm. *Pediatr Pulmonol*. 2018; 53(12): 1633–1639.
48. Vom Hove M, Prenzel F, Uhlig HH, Robel-Tillig E. Pulmonary outcome in former preterm, very low birth weight children with bronchopulmonary dysplasia: A case-control follow-up at school age. *J Pediatr*. 2014; 164(1).
49. Kalikkot Thekkevedu R, Guaman MC, Shivanna B. Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology. *Respir Med*. 2017; 132: 170–177
50. Viscardi R, Manimtim W, Sun C, et al: Lung Pathology in Premature Infants with *Ureaplasma urealyticum* Infection. *Pediatric and Developmental* 2002; 5: 141-50.
51. Landry JS, Menzies D. Occurrence and severity of bronchopulmonary dysplasia and respiratory distress syndrome after a preterm birth. *Paediatr Child Health*. 2011 ;16(7):399–403.
52. Lardón-Fernández M, Uberos J, Molina-Oya M, Narbona-López E. Epidemiological factors involved in the development of bronchopulmonary dysplasia in very low birth-weight preterm infants. *Minerva Pediatr*. 2017; 69(1): 42–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25715027>
53. Gagliardi L, Bellù R, Lista G, Zanini R, Compagnoni G, Mosca F, et al. Do differences in delivery room intubation explain different rates of

- bronchopulmonary dysplasia between hospitals. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011; 96(1): F30–35.
54. Jensen EA, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Mol Teratol.* 2014; 100(3): 145–157. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/bdra.23235>.
55. Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE. Intrauterine inflammation, neonatal sepsis, and chronic lung disease: A 13-year hospital cohort study. *Pediatrics.* 2009; 123(5): 1314–1319.
56. Bhandari V, Sahni M. Recent advances in understanding and management of bronchopulmonary dysplasia. [Internet]. 2020; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7361502>
57. Ballard AR, Mallett LH, Pruszynski JE, Cantey JB. Chorioamnionitis and subsequent bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth weight infants: A 25-year cohort. *J Perinatol.* 2016; 36(12): 1045–1048.