

ARTÍCULOS ORIGINALES

Sepsis neonatal por transmisión vertical de infección obstétrica

Neonatal sepsis due to vertical transmission of obstetric infection

Dra. Mónica Fernández Castañeda¹Dra. Manuela Peña Caballero²Dr. José A. Hurtado Suazo³Dr. Manuel Garrido Martínez¹Dra. Rebeca Benito Villena¹Dr. Alberto Puertas Prieto^{4,5}

Cómo citar este artículo:

Fernández M., Peña M., Hurtado J., Garrido M., Benito R., Puertas A.:
Sepsis neonatal por transmisión vertical de infección obstétrica. Rev.
Latin. Perinat. (2021) 24:186

Fecha de recepción: 22 de marzo 2021

Fecha de aceptación: 17 de mayo 2021

RESUMEN

La sepsis neonatal de inicio temprano ha disminuido su incidencia, aunque sigue siendo una de las principales causas de mortalidad. El objetivo de este estudio retrospectivo fue la revisión de las condiciones obstétricas de los 31 casos de sepsis neonatal precoz confirmada en el Hospital Virgen de las Nieves entre 2014 y 2019. Los principales resultados fueron: la vía del parto fue cesárea en 64.5%, rotura prematura de membrana fue espontánea en el 71% y la duración > 18h en el 32.26%, 58% recibieron antibioterapia previa al parto, 25.8% presentaron fiebre materna y 22.58% corioamnionitis. Los principales microorganismos aislados fueron *Escherichia Coli* (35.48%) y *Streptococo agalactiae* (22.58%). El exitus se produjo en el 29%, principalmente en prematuros y con peso < 1500g. Podemos concluir que los resultados concuerdan con la literatura actual, y que es necesario establecer estrategias de prevención para disminuir la tasa de sepsis.

PALABRAS CLAVE: sepsis neonatal, estreptococo del grupo B, corioamnionitis.

ABSTRACT

Early-onset neonatal sepsis has decreased in incidence, although it remains a leading cause of mortality. The aim of this retrospective study was to review the obstetric conditions of the 31 cases of early-onset neonatal sepsis confirmed at the Hospital Virgen de las Nieves between 2014 and 2019. The main results were: the route of delivery was cesarean section in 64.5%, premature rupture of

membrane was spontaneous in 71% and duration > 18h in 32.26%, 58% received antibiotherapy prior to delivery, 25.8% presented maternal fever and 22.58% chorioamnionitis. The main microorganisms isolated were *Escherichia coli* (35.48%) and *Streptococcus agalactiae* (22.58%). Exitus occurred in 29%, mainly in premature infants and those weighing < 1500g. We can conclude that the results are in agreement with the current literature, and that it is necessary to establish prevention strategies to reduce the sepsis rate.

KEYWORDS: neonatal sepsis, group B streptococcus, chorioamnionitis.

INTRODUCCIÓN

La sepsis neonatal es una importante causa de morbimortalidad en los recién nacidos. La fuente de la infección puede ser por causa vertical, procedente de la madre, o de adquisición postnatal, tanto en el medio hospitalario como en la comunidad. La sepsis vertical suele ser de inicio precoz, manifestándose en las primeras 72 horas de vida. Puede estar causada por el paso transplacentario del patógeno, aunque la causa más frecuente y mejor definida es por una infección ascendente causada por la flora vaginal materna. (1-3)

En cuanto a los agentes etiológicos, los principales microorganismos causantes de la variante precoz son *Streptococo* del grupo B (SGB) y *Escherichia coli* (E. Coli). Aunque con el despistaje y el uso generalizado de profilaxis antibiótica intraparto ha habido una disminución considerable de la sepsis causada por

Hospital Universitario "Virgen de las Nieves" Granada, España.
1 Médico Interno Residente. Servicio de Obstetricia y Ginecología.
2 Facultativo Especialista de Área del Servicio de Pediatría
3 Jefe de Sección de Neonatología. Servicio de Pediatría
4 Jefe de Sección del Servicio de Obstetricia y Ginecología
5 Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.

SGB, éste sigue siendo el principal causante en los recién nacidos a término. Sin embargo, ha habido un cambio de SGB a *E. Coli* como el principal patógeno causante en prematuros, sobre todo en aquellos con bajo peso al nacer. Otros microorganismos menos frecuentes son *Listeria monocytogenes*, típicamente por adquisición transplacentaria, *Haemophilus influenzae* y bacilos entéricos Gram negativos. (4)

Teniendo en cuenta que la sepsis neonatal precoz se origina en el periodo prenatal o intraparto, múltiples estudios han evaluado las condiciones obstétricas asociadas a la sepsis vertical. Los factores de riesgo intraparto incluyen edad gestacional, duración de la rotura prematura de membranas, fiebre materna, corioamnionitis, colonización por SGB y la monitorización interna; mientras que los factores neonatales más importantes son la prematuridad y el bajo peso al nacer. El objetivo de este estudio fue la revisión de las condiciones obstétricas asociadas a los casos confirmados de sepsis neonatal precoz.

MÉTODO

Estudio retrospectivo de las condiciones obstétricas asociadas a los recién nacidos diagnosticados de sepsis precoz confirmada en el Hospital Materno Infantil Universitario Virgen de las Nieves entre los años 2014 y 2019. Se incluyeron 31 casos de sepsis neonatal precoz confirmados con cultivos positivos. La fuente de los datos fueron las historias clínicas digitalizadas de las gestantes y los recién nacidos. Las variables estudiadas fueron las relacionadas con la situación clínica y analíticas maternas previas al parto, la actuación obstétrica y características del parto y las condiciones y actuaciones iniciales en los recién nacidos. Como variables obstétricas previas al parto, se recogieron la edad de la gestante, la presencia de fiebre anteparto (definida como temperatura mayor o igual a 38°C), presencia de criterios clínicos o analíticos de corioamnionitis (definida como fiebre más uno o más de los siguientes signos clínicos: taquicardia fetal, leucocitosis materna y/o flujo cervical purulento), la presencia de cultivos vaginales o endocervicales positivos para algún microorganismo o si hubo manejo expectante de la rotura prematura de membranas.

Como características del parto, se recogieron el inicio y vía de finalización, tipo de rotura de membranas, tiempo desde la rotura de la bolsa hasta el momento del parto, características del líquido

amniótico, resultado del cultivo vaginorrectal para SGB, colocación del catéter de presión interna, uso de amnioinfusión o colocación de electrodo cefálico durante el parto, presencia de fiebre intraparto (definida como temperatura mayor o igual a 38°C), o si se realizó tratamiento antibiótico previo al parto. Como variables asociadas a los recién nacidos se recogieron el peso al nacimiento, sexo, Apgar en el 1º minuto y el 5º minuto, tipo de reanimación al nacimiento (clasificando en cinco tipos: I: aspirar secreciones, II: administrar oxígeno, III: ventilar con mascarilla bolsa, IV: intubar, V: masaje cardiaco), pH de la arteria umbilical, microorganismo aislado en el cultivo, días de estancia en UCI y evolución posterior del recién nacido.

Dentro de las limitaciones del estudio, de los 31 casos de sepsis neonatal precoz confirmada en el Hospital Virgen de las Nieves hubo 7 recién nacidos cuyos partos fueron en otros centros y fueron trasladados tras el parto. En estos casos los datos del proceso del parto y manejo obstétrico son más limitados que de las gestantes cuyo parto ocurrió en la unidad hospitalaria.

Se realizó un análisis descriptivo de cada variable del estudio usando medias y desviaciones estándar para las cuantitativas y una distribución de frecuencias para las cualitativas mediante el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 25.

RESULTADOS

Dentro de las características obstétricas, la media de la edad materna fue de 29 años, con un rango de entre los 15 y 40 años. La media de las semanas de gestación al parto fue 32+/- 6, con un rango de 24 a 41 semanas de gestación. El manejo expectante de la bolsa rota pretérmino se realizó en 7 de los 31 casos (22.58%), todas ellas con antibioterapia y controles analíticos seriados. En estos, el rango de tiempo de bolsa rota varió desde 5 a 98 días, siendo la media 24 días.

Se realizó operación cesárea en 20 pacientes (64%); 9 por RPB, 2 por CIR grave, 2 por mal posición fetal, 2 por gemelar, 1 por prolapso de cordón, 1 por fracaso de inducción, 1 por DCP, y 1 por interés fetal. Hubieron 9 partos eutócicos y 2 partos vaginales operatorios. En 8 casos se registró fiebre ante e intraparto y en otros 7 hubo diagnóstico de corioamnionitis. Otros datos del parto se exponen en la **Tabla 1**.

En cuanto a los cultivos, 2 (6,45%) de las pacientes

Rotura de la bolsa	Espontánea	22 (71%)
	Artificial	9 (29%)
Horas de RPM	< 18 horas	21 (67.74%)
	>18 horas	10 (32.26%)
Colonización SGB	Negativo	14 (45.17%)
	Desconocido en el parto	11 (35.48%)
	Positivo	6 (19.35%)
Antibioterapia previa	Profilaxis por SGB o RPM >24 h	18 (58.07%)
	Cefazolina previa a cesárea	7 (22.58%)
	No reciben ATB	6 (19.35%)
Líquido amniótico	Claro	22 (70.97%)
	Meconial	7 (22.58%)
	Fétido	2 (6.45%)

TABLA 1

Características del parto. RPBF: riesgo de pérdida del bienestar fetal, CIR: restricción del crecimiento intrauterino, RPM: rotura prematura de membranas. SGB: Streptococo del grupo B, ATB; antibiótico.

tuvieron cultivos vaginales positivos, aislándose los siguientes microorganismos: *Candida glabrata*, *Klebsiella* y enterococo. En cuanto a los cultivos endocervicales 1/31 (3,22%) resultó positivo para *Candida glabrata*. En una de las pacientes se le realizó amniocentesis con crecimiento de *E. Coli*. A ninguna paciente se le colocó electrodo cefálico, catéter de presión interna ni amnioinfusión intraparto. Como otras características de interés, una gestante era portadora de cerclaje cervical y otra paciente tenía pesario. Respecto a los recién nacidos afectados por sepsis, 18 (58%) eran de sexo masculino y 13 de sexo femenino (42%). Hubo 12 niños (39%) con menos de 1500 gramos y 19 (61%) con más de 1500 gramos. Las principales características asociadas a los recién nacidos diagnosticados de sepsis neonatal se exponen en la **Tabla 2**.

Respecto a los días de estancia totales en la Unidad Neonatal, la media fue de 37 $\pm$ 3 y una mediana de 26 días. En la UCI neonatal, la media fue de 26 $\pm$ 3 y una mediana de 14 días. 9 (29%) fallecieron. La causa del exitus fue el shock séptico con fallo multiorgánico. Todos los fallecidos eran prematuros en edades gestacionales comprendidas entre 24 y 35 semanas de gestación. 5/9 (55.6%) eran prematuros

extremos con semanas entre 24 y 25 SG. Mientras que 4/9 (44.4%) tenían alguna patología de base además de la sepsis (1 enteritis necrotizante, 1 estenosis yeyunal en estudio, 1 CIR, 1 ductus arterial persistente). Dentro de los microorganismos causante de la sepsis en los 9 fallecidos se encontró, 6 (66.7%) *E. Coli*, 2 (22.2%) *Klebsiella pneumoniae* y 1 (11.1%) *Staphylococo intermedius*.

Entre los neonatos que sobrevivieron, todos han estado en seguimiento posterior en el Servicio de Pediatría. 6 (27.3%) han tenido evolución favorable, pero 16 (72. 7%) continúan en seguimiento por distintos especialistas porque tienen patologías de base muy diversas que no cuenta con una clara relación con el antecedente de sepsis neonatal.

DISCUSIÓN

La patogenia de la sepsis neonatal temprana es bien conocida. En 1959, Benirschke (6) demostró que la causa más frecuente de sepsis de inicio temprano era la infección ascendente de la flora vaginal materna, ya que aislaba los mismos microorganismos en los cultivos vaginales maternos que en los pulmones de los recién nacidos infectados. Sin embargo, en nuestra serie solo en el 6,45% de los casos se aisló un

Características de los recién nacidos	Espontánea	N (%)
Apgar 1'	0-3	9 (29%)
	4-6	8 (25,86%)
	7-10	14 (45,16%)
Apgar 5'	0-3	1 (3.23%)
	4-6	11 (35.48%)
	7-10	19 (61.29%)
Microorganismo aislado	Escherichia Coli	11 (35.48%)
	Streptococo del grupo B	7 (22.58%)
	Staphylococo epidermidis	6 (19.35%)
Líquido amniótico	Klebsiella pneumoniae	3 (9.68%)
	Listeria monocytogenes	2 (6.45%)
	Staphylococo intermedius	1 (3.23%)
	Streptococcus pneumoniae	1 (3.23%)
Evolución del neonato	Exitus	9 (29%)
	Supervivencia	22 (71%)

TABLA 2. Características de los recién nacidos

microorganismo en el cultivo vaginal o endocervical. Una explicación podría ser el uso de antibioterapia profiláctica previa, ya sea tras haber aislado SGB, por la rotura prematura de membranas o ante la sospecha de corioamnionitis, que haya podido inhibir el crecimiento de microorganismos en los cultivos. También podría ser debido a que los microorganismos causantes no crecían en los medios de cultivos utilizados (7).

Con la introducción del despistaje y la profilaxis antibiótica intraparto frente a SGB, ha disminuido la incidencia de la sepsis neonatal, sin embargo, éste sigue siendo uno de los patógenos más frecuentes, llegando al 22.58%. En el 19,35% de las pacientes del estudio, se aisló SGB en el cultivo vaginorrectal previo al parto y en todos estos casos se realizó profilaxis de SGB con ampicilina y gentamicina, aunque en un caso la profilaxis fue incompleta. En total, a 58.1% de las pacientes se les administró antibióticos profilácticos previo al parto, ya fuese por

el resultado de SGB, por la presencia de RPM mayor de 24 horas o por sospecha de corioamnionitis. Además, 19.3% de las pacientes recibieron cefalosporina de 2º generación de forma profiláctica previo a la cesárea. Por ello, se registra que el porcentaje de mujeres que recibieron algún tipo de antibioterapia en las 24 horas previa al parto es alto y aun así, dichos recién nacidos padecieron enfermedad séptica en las primeras horas de vida. Algunas explicaciones podrían ser, que las pautas de antibióticos hayan sido insuficientes, que los antibióticos administrados no sean los adecuados para el microorganismo causante de la sepsis o que el paso transplacentario del antibiótico usado no alcance concentraciones adecuadas en el feto (8-9).

Cuando se analiza la vía del parto, destaca un alto porcentaje de finalización mediante cesárea, 64.5%, mucho mayor a la tasa de cesáreas en el Hospital Virgen de las Nieves, que es de un 21%. Esta asociación entre cesárea y sepsis neonatal puede ser debida a diversos factores: estos recién nacidos no

están expuestos a bacterias vaginales tras el paso por el canal del parto y experimentan una estancia hospitalaria más prolongada, con mayor riesgo de adquisición de infección nosocomial.

Se han establecido numerosos factores de riesgo asociados a la sepsis neonatal temprana, ya sean intraparto o postnatales. Dentro de los factores intraparto, uno de las variables más importantes es la semana de gestación. Los recién nacidos prematuros y sobre todo aquellos con un peso bajo al nacimiento, sufren mayores tasas de sepsis neonatal y además, con mayor tasa de mortalidad respecto a los recién nacidos a término. Dichas infecciones suelen estar causadas por Gram negativos. Los recién nacidos con menor edad gestacional se asocian a respuestas inmunes innatas pocos desarrolladas y a un déficit de anticuerpos IgG adquiridos pasivamente a través de la madre, lo que explicaría este mayor riesgo de infección. Concordante con estos datos, en la serie del estudio actual, la media de las semanas de gestación al parto fue de 32 y todos los recién nacidos que fallecieron eran prematuros (10).

Otro de los factores de riesgo intraparto es la fiebre. El riesgo de sepsis aumenta cuanto mayor sea la temperatura materna. En la serie analizada, el 25.8% de las gestantes presentaron fiebre intraparto o anteparto, definida como temperatura mayor de 38°C. Aunque sea un factor establecido, se debe descartar en primer lugar la infección, recordando que la fiebre intraparto es un acontecimiento muy frecuente, de hasta 1 de cada 15 partos, y que ocurre debido a diversas circunstancias, como la analgesia epidural, la deshidratación o el cansancio materno durante el trabajo de parto (11).

Si la fiebre se acompaña de uno o más signos clínicos como taquicardia fetal, leucocitosis materna y/o flujo cervical purulento se debe sospechar corioamnionitis. Se trata de uno de los principales factores de riesgo de la sepsis neonatal. En la mayoría de los casos el diagnóstico es de sospecha, ya que requiere actuación y tratamiento rápidos y se necesita más tiempo o pruebas invasivas para el diagnóstico confirmado de corioamnionitis. En nuestra serie, el 22.6% presentaron sospecha de corioamnionitis, por lo que recibieron tratamiento antibiótico y finalizaron la gestación en las siguientes horas. Existen numerosas complicaciones asociadas a la infección intrauterina, tanto materna, como fetal y neonatal. Dentro de las

neonatales se encuentran la muerte perinatal, asfixia neonatal, shock séptico y la parálisis cerebral. En la serie de este estudio, 47.1% (4/7) de las gestantes con sospecha de corioamnionitis finalizaron con el exitus o muerte del recién nacido. Este porcentaje tan alto de mortalidad puede ser secundario a que todos los recién nacidos eran prematuros, con semanas gestacionales comprendidas entre las 24 y las 33, ya que éstos tienen una tasa aún mayor de complicaciones derivadas de la corioamnionitis que los recién nacidos a término, incluida la muerte perinatal (3,12).

Además, cabe destacar las horas de bolsa rota. Las membranas fetales forman una barrera natural ante el ascenso de microorganismos del tracto genital inferior. Por ello la rotura prematura de membranas es otro de los factores de riesgo significativo para el desarrollo de sepsis neonatal (13,14). Aunque sin poder recurrir a la evidencia científica, se suele establecer como punto de corte para el aumento del riesgo de infección, el tiempo de bolsa rota superior a 18 horas, ya que se ha demostrado aumento considerable de infección cuando se supera este tiempo (2). El 32.3% de las gestantes del estudio presentaban duración de la rotura de membranas > 18 horas.

Otra de las características importantes es la RPM pretérmino. En casos de RPM pretérmino en los que se decidió un manejo expectante, que consiste en, una vez descartada la corioamnionitis, mantener una vigilancia clínica y analítica de la gestante con una pauta antibiótica que cubra los principales microorganismos causantes de infección en pretérminos y mantener un manejo expectante ante la finalización del parto con el objetivo de adquirir maduración y peso fetal adecuado. Dicha actuación se llevó a cabo en el 22.6% de las gestantes y una media de 24 días. De este grupo de manejo expectante el 77.8% (7/9) finalizaron el embarazo por sospecha de corioamnionitis, en ellos la vía del parto fue cesárea en el 80% de los casos. La alta tasa de corioamnionitis en este grupo concuerda con la teoría de que una inflamación local por infección subyacente es la causante en un gran número de ocasiones de la rotura de la bolsa en gestaciones pretérmino (15).

Con respecto al riesgo intraparto, se analizaron las prácticas obstétricas que pueden promover la infección ascendente de la flora vaginal como el

aumento la monitorización fetal invasiva o la rotura artificial de membranas para iniciar el trabajo de parto. En la serie de estudio, a ninguna de las gestantes se les colocó electrodo cefálico, catéter de presión interna ni amnioinfusión intraparto. La rotura artificial de las membranas para estimular el trabajo de parto ocurrió en 29% de las gestantes.

Al centrarse en los factores de riesgo neonatal, dos de las variables más importantes son la prematuridad y el bajo peso al nacimiento. Los recién nacidos prematuros con bajo peso al nacer tienen una incidencia de infección de 3 a 10 veces mayor que aquellos a término con un peso normal. En el presente estudio, el 38,7% de los recién nacidos tenían un peso menor de 1500g. Como ya se ha comentado anteriormente, los recién nacidos con bajo peso al nacer tienen mayor riesgo de infección debido a que el sistema inmune no funciona de forma óptima. Además, tienen más probabilidades de que la sepsis esté causada por microorganismos *E. Coli* y otros Gram negativos, con mayor tasa de mortalidad (16, 17).

Entre los riesgos postnatales se encuentran los procedimientos invasivos que puedan proporcionar una puerta de entrada o deteriorar los mecanismos de barrera y eliminación de los microorganismos, como pueda ser el acceso intravenoso o la intubación orotraqueal. Se analiza el tipo de reanimación al nacimiento, sobre todo asociado a la necesidad de intubación para ventilación artificial. El 35,5% precisaron reanimación tipo IV que incluye la intubación.

Como variable demográfica, se suele encontrar que la sepsis neonatal es más frecuente en los recién nacidos varones, lo cual también se repite en la muestra presentada donde el 58,1% de los recién nacidos eran de sexo masculino. (18, 19).

En cuanto a los microorganismos causantes, *Estreptococo* del grupo B (SGB) solía ser el microorganismo más frecuente. Sin embargo, gracias a los programas de despistaje de SGB previo al parto y la antibioterapia intraparto ha disminuido su incidencia. Concorde a estos datos, la incidencia en nuestra muestra fue del 22,8%, aunque no produjo la muerte de ningún recién nacido. El microorganismo más frecuente fue *E. Coli* con 35,48%. Su incidencia se da sobre todo en prematuros y en recién nacidos con bajo peso al nacer. Además, como ya se ha comentado anteriormente, tiene mayor tasa de mortalidad.

CONCLUSIONES

La sepsis neonatal es una situación poco frecuente, pero con importante morbimortalidad por lo que es vital su conocimiento y prevención. En general, los factores de riesgo obstétrico e intraparto estudiados en Hospital Virgen de las Nieves coinciden con la literatura actual, a destacar el alto porcentaje de nacimiento por cesárea, la elevada sospecha de corioamnionitis en el manejo expectante de la bolsa rota pretérmino y la alta mortalidad ante la sospecha de corioamnionitis. Por lo que es necesario establecer estrategias de prevención para disminuir los factores de riesgo obstétrico y la tasa de sepsis neonatal precoz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017; 390: 1770-1780.
2. Mukhopadhyay S, Puopolo KM. Risk assessment in neonatal early onset sepsis. *Semin Perinatol*. 2012; 36 :408-415.
3. Peng CC, Chang JH, Lin HY, Cheng PJ, Su BH. Intrauterine inflammation, infection, or both (Triple I): A new concept for chorioamnionitis. *Pediatr Neonatol*. 2018; 59:231-237
4. Boyer KM, Gadzala CA, Burd LI. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. *Epidemiologic rationale*. *J Infect Dis*. 1983; 148:795-801.
5. Kuhn P, Dheu C, Bolender C, Chognot D, Keller L, Demil H et al. Incidence and distribution of pathogens in early-onset neonatal sepsis in the era of antenatal antibiotics. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2010; 24: 479-487.
6. Benirschke K. Routes and types of infection in the fetus and the newborn. *Am J Dis Child*. 1960; 99:714-721.
7. Rampersaud R, Randis TM, Ratner AJ. Microbiota of the upper and lower genital tract. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012; 17:51-57.
8. Russell NJ, Seale AC, O'Sullivan C, Le Doare K, Heath PT, Lawn JE et al. Risk of Early-Onset Neonatal Group B Streptococcal Disease With Maternal Colonization Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Infect Dis*. 2017;65: S152-S159.
9. Schrag SJ, Farley MM, Petit S, Reingold A, Weston EJ, Pondo T et al. Epidemiology of Invasive Early-Onset Neonatal Sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics*. 2016; 138: 2013-2016.
10. Wynn JL, Levy O. Role of Innate Host Defenses in Susceptibility to Early Onset Neonatal Sepsis. *Clin*

Perinatol. 2010; 37:307-337.

11. Towers CV, Yates A, Zite N, Smith C, Chernicky L, Howard B. Incidence of fever in labor and risk of neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216 :596e1-596.e5

12. Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol.* 2010; 37:339-354.

13. Herbst A, Källén K. Time between membrane rupture and delivery and septicemia in term neonates. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 612.-618

14. Ocviyanti D, Wahono WT. Risk Factors for Neonatal Sepsis in Pregnant Women with Premature Rupture of the Membrane. *J Pregnancy.* 2018: 1-6.

15. Romero R, Gomez-Lopez N, Winters AD, Jung E, Shaman M, Bieda J et al. Evidence that intra-amniotic infections are often the result of an ascending invasion - a molecular microbiological study. *J Perinat Med.* 2019;47: 915-931.

16. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27: 21-47.

17. Mukhopadhyay S, Puopolo KM. Clinical and Microbiologic Characteristics of Early-onset Sepsis Among Very Low Birth Weight Infants: Opportunities for Antibiotic Stewardship. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36 :477-481.

18. Priyamvada Roy, Ashwani Kumar, Iqbal Rajinder Kaur, Mohammad M.A. Faridi, Gender Differences in Outcomes of Low Birth Weight and Preterm Neonates: the Male Disadvantage, *Journal of Tropical Pediatrics*, 2014,60: 480-481.

19. Sylvia Kirchengast, Beda Hartmann. The Male Disadvantage Hypothesis Reconsidered: Is There Really a Weaker Sex? An Analysis of Gender Differences in Newborn Somatometrics and Vital Parameters, *Journal of Life Sciences*, 2009, 1: 63-71.

DIRECCIÓN DE LOS AUTORES

Dra. Mónica Fernández Castañeda

monicafernandezcastaneda@gmail.com

Granada. España