



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
CURSO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA MÉDICA.

*ETIOLOGÍA DE LA SEPSIS NEONATAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA DEL AÑO 2008 AL 2013*

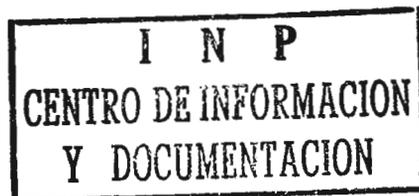
T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE :
MEDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA.

PRESENTA :
DRA. ANA MIRIAM GUERRERO MÉNDEZ

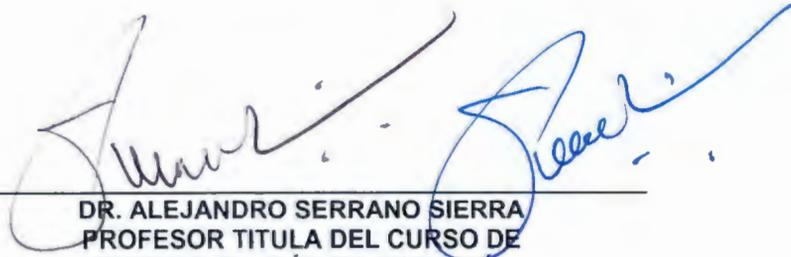
PROFESOR TITULAR:
DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA.

ASESORES DE TESIS:
DR. CARLOS LOPEZ CANDIANI

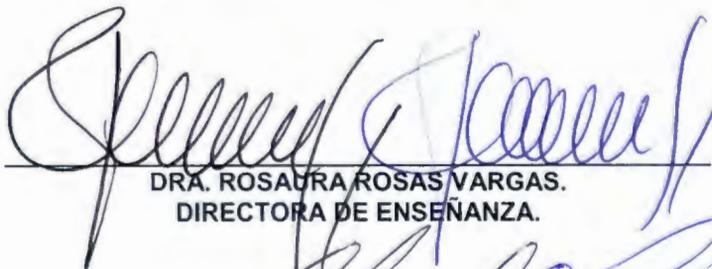


MÉXICO D.F., 2014

**ETIOLOGÍA DE LA SEPSIS NEONATAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA DEL AÑO 2008 AL 2013.**



**DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULA DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**



**DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS.
DIRECTORA DE ENSEÑANZA.**



**DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCÍA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. CARLOS LÓPEZ CANDIANI
TUTOR DE TESIS**



AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme estar en el lugar y momento adecuado.

A mis padres y hermanas por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi carrera, por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad y por brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencias y sobre todo felicidad.

A Rodrigo por ayudarme a ser una mejor persona.

A mis amigos, que me dan el aliento para seguir adelante sin caer.

INDICE

• RESUMEN	2
• TITULO	4
• PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
• ANTECEDENTES	4
DEFINICION	5
SEPSIS NEONATAL TEMPRANA	6
SEPSIS NEONATAL TARDIA	8
ETIOLOGIA	9
CUADRO CLINICO	13
DIAGNOSTICO	14
INESPECIFICOS	14
ESPECIFICOS	14
TRATAMIENTO	16
ESTRATEGIAS PARA LA PREVENCION	19
• JUSTIFICACION	20
• TIPO DE ESTUDIO	21
• OBJETIVOS	21
GENERAL	21
PARTICULAR	21
• MATERIAL Y METODOS	22
UNIVERSO	22
POBLACION	22
CRITERIOS DE INCLUSION	22
CRITERIOS DE EXCLUSION	22
METODO	22
DEFINICION DE VARIABLES	23
CALCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA	24
ANALISIS ESTADISTICO	24
CONSIDERACIONES ETICAS	25
CRONOGRAMA	25
• RESULTADOS	26
• DISCUSION	31
• CONCLUSION	35
• BIBLIOGRAFIA	36
• ANEXOS	40

ETIOLOGÍA DE LA SEPSIS NEONATAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DEL AÑO 2008 AL 2013.

RESUMEN

Antecedentes: La sepsis es una enfermedad grave que causa la cuarta parte de las defunciones en neonatos en el mundo. Sus manifestaciones son inespecíficas y el diagnóstico de certeza es con un hemocultivo, el cual tarda al menos 48 horas en especificar el germen. El tratamiento en todos los casos de sospecha es empírico en base a la epidemiología local, la cual muestra variaciones en el tiempo y el medio hospitalario donde se encuentre hospitalizado. Se clasifica en sepsis temprana si se presenta dentro de los primeras 72 horas de vida y tardía si es mayor de 72. Es necesario tener estudios en cada hospital de las bacterias causantes de sepsis para establecer el tratamiento empírico inicial más apropiado y mejorar el pronóstico. **Material y métodos:** Es un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, transversal y retrolectivo. Se revisaron los expedientes de los pacientes igual o menor a 28 días de vida con diagnóstico de sepsis y con hemocultivo positivo de enero de 2008 a octubre de 2013, y se obtuvieron tablas de frecuencia según el microorganismo aislado, y las variables (edad de gestación, peso, género, edad de inicio de la sepsis, tipo de sepsis, forma de adquisición, evolución y días de estancia intrahospitalaria). Las variables cuantitativas se expresaron en promedio, desviación estándar, valores mínimo, máximo y mediana.

Resultados: Se revisaron 179 expedientes, de esos 52 tuvieron hemocultivo positivo y se incluyeron en el estudio. *Staphylococcus epidermidis* fue el más frecuente con un 26.9%, seguido de *Klebsiella pneumoniae* 13.4%, *Staphylococcus hominis* 13.4% y *Escherichia coli* 13.4%. La relación hombre mujer es de 1.7:1, por edad de gestación fue igual la relación pretérmino: término. 36.5% fue sepsis neonatal temprana y 55.7% sepsis neonatal tardía.

Conclusiones: El agente etiológico de la sepsis neonatal en el INP durante los últimos 5 años fue *Staphylococcus epidermidis*. Este resultado se modificó con respecto a estudios previos, por lo que se corroboró un cambio a través del tiempo en el mismo hospital.

TITULO

Etiología de la Sepsis Neonatal en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2008 al 2013.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sepsis neonatal es la principal causa de morbilidad y mortalidad en los neonatos, principalmente en los países en vías de desarrollo. El diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno de los neonatos infectados o de aquellos con mayor riesgo, juegan un papel vital en disminuir la tasa de morbi-mortalidad.

La evolución de la sepsis neonatal está directamente relacionada con el tratamiento oportuno y el uso de terapia antimicrobiana adecuada es absolutamente esencial. El hemocultivo sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico sin embargo el inicio del tratamiento de esta enfermedad es empírico y se basa en el conocimiento de los agentes microbianos más frecuentes del área donde se encuentra el neonato. Esto asociado al retraso en el resultado del aislamiento de los microorganismos en los diferentes cultivos. De aquí surge la importancia de conocer los agentes etiológicos más frecuentes de la sepsis neonatal que afectan a nuestra población en estudio.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los microorganismos que causaron sepsis en los recién nacidos atendidos en el departamento de neonatología en el Instituto Nacional de Pediatría en los últimos 5 años?

ANTECEDENTES

DEFINICION

La sepsis neonatal es un síndrome clínico caracterizado por una respuesta inflamatoria con signos locales y sistémicos de infección, por un microorganismo causal en el primer mes de vida. (Tijerina 2011). Se caracteriza por la presencia de cualquiera de los siguientes signos: fiebre o hipotermia, taquicardia, taquipnea; asociados a alteraciones en la biometría hemática (leucopenia o leucocitosis). No siempre es posible documentar el germen.

El diagnóstico de sepsis es uno de los más frecuentes en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, y la principal causa de mortalidad y morbilidad, sin embargo los signos y síntomas son inespecíficos, y diferentes síndromes inflamatorios de origen no infeccioso presentan cuadro clínico semejante. (Polin 2012).

La Organización Mundial de la Salud estima que la sepsis neonatal es causa de un millón de muertes por año y que 42% de ellas ocurren en la primera semana de vida. (Lawn 2005). La incidencia ha disminuido pero aun se mantiene un alto índice de mortalidad. (Kylat 2012)

En América Latina la incidencia de sepsis neonatal se encuentra entre 3.5 y 8.9 por ciento. Es más frecuente en países en vía de desarrollo. Y se ha observado aumento en la resistencia de los microorganismos causales. (Viswanathan 2012)

La incidencia en México se ha reportado de 4 a 15.4 casos por 1 000 nacidos vivos. En el Instituto Nacional de Pediatría la sepsis neonatal ocupa la cuarta causa de morbilidad entre los neonatos hospitalizados en la institución, y el tercer lugar como causa básica de muerte. La mortalidad general de 44% es elevada al compararse con lo reportado nacional e internacionalmente y más del doble de la observada (19%) en estudios anteriores en la misma institución. (Rodríguez, 2003)

En el Instituto Nacional de Perinatología se reporta una incidencia de 19/1000 recién nacidos vivos. (Ramírez 2007).

De acuerdo al tiempo de presentación, la sepsis neonatal se divide en; temprana, si se presenta en los primeros 3 días de vida (algunos autores hablan de 4 a 5 días), o tardía de las 72 horas a los 28 días; (Manzoni 2010) esta clasificación es importante porque implica diferentes factores de riesgo, microorganismos y tratamiento.

SEPSIS NEONATAL TEMPRANA

Se define como aquella sepsis que se presenta dentro de las primeras 72 horas de vida. Se ha reportado en países en desarrollo una incidencia de 2.2 a 9.8 casos confirmados por cultivo por 1000 nacidos vivos y de casos de sepsis clínica de hasta 50 por 1000 nacidos vivos con tasas de mortalidad del 18%; para países desarrollados se reporta una incidencia de 0.36 a 19.3 por cada 1000 nacidos vivos; esta última cifra en neonatos de muy bajo peso al nacer. (Ganatra 2010). Hay un subregistro en los países en desarrollo, donde muchas muertes no ocurren en los hospitales, sino en casa y genera un problema para calcular incidencia real. (Edmond 2010)

Los neonatos normalmente se colonizan en las primeras 48 horas de vida por microorganismos gram positivos, gram negativos y especies de *Candida*. (Khalid 2010)

En los países desarrollados los microorganismos más frecuentes causantes de sepsis neonatal temprana son *Streptococo del grupo B (SGB)*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, especies de *Klebsiella*. En la sepsis neonatal tardía, los microorganismos más frecuentes son: *Staphylococcus*, *Serratia* y *Citrobacter*. (Khalid 2010)

Los microorganismos que causan sepsis temprana son aquellos que ascienden por el canal del parto, incluso aunque no haya ruptura prematura de membranas o esta se produzca en el momento del nacimiento, resultando en infección intramniótica. Comúnmente referida como corioamniotitis, que incluye la afección del líquido, membranas, placenta y/o decidua. (Polin 2012)

Los principales factores de riesgo para sepsis temprana son parto pretérmino, colonización materna por SGB (se ha encontrado en México la colonización del

1.5% de las mujeres embarazadas por *EGB*) (Montalvo 2011), ruptura de membranas de más de 18 horas, signos y síntomas maternos de infección intraamniótica, grupo étnico, bajo nivel socioeconómico, recién nacido masculino. Con un 50% de tasa de mortalidad en la septicemia neonatal también asociado a neutropenia y un incremento en la resistencia de los microorganismos. (Nayeri 2011)

La corioamniotitis es el factor de riesgo principal para sepsis neonatal.

Los principales factores de riesgo para corioamniotitis incluyen, parto espontáneo, ruptura prematura de membranas, trabajo de parto prolongado, múltiples tactos vaginales, líquido amniótico meconial, monitorización fetal interna, y la presencia de microorganismos en el tracto genital.

En el 75% de los casos de ruptura prematura de membranas se presenta colonización del recién nacido. Los factores de riesgo para transmisión vertical son: edad gestacional temprana, ruptura prematura de membranas, falta de atención prenatal, preeclampsia, amnioítis, parto vaginal, tratamiento con esteroides, género masculino. (Polin 2012)

En un estudio realizado en el Instituto Mexicano del Seguro Social del 2006 al 2007 se encontraron los siguientes factores de riesgo para sepsis neonatal: peso al nacer entre 1501 y 2500 g, el uso de catéter venoso central, ranitidina, esteroides, nutrición parenteral, intubación endotraqueal, sonda orogástrica, sonda vesical, y también la presencia de cardiopatía o enfermedad de membrana hialina, con una mortalidad de 24.4%. (Kylat 2012)

La identificación de los neonatos de riesgo de sepsis neonatal temprana frecuentemente está basada en una constelación de factores de riesgo perinatales que no son específicos ni sensibles. (Nayeri 2011, Polin 2012)

SEPSIS NEONATAL TARDIA

Se define como la sepsis que se presenta en recién nacidos mayores de 72 horas. Puede ser consecuencia tanto de infección transmitida por la madre, pero más frecuentemente adquirida en la comunidad o en el hospital (intrahospitalaria). Por tanto, los factores de riesgo descritos anteriormente pueden estar presentes, pero en forma más importante se puede encontrar neonatos hospitalizados, frecuentemente pretérmino o de bajo peso al nacer, con procedimientos invasivos como catéteres intravasculares, nutrición parenteral con lípidos, ventilación mecánica, transfusiones, sondas y múltiples punciones percutáneas. (Coronell 2009).

En pacientes con estancia intrahospitalaria prolongada y uso prolongado de antibióticos de amplio espectro, la sobreinfección por hongos es latente; los factores asociados para infección por hongos también incluyen prematuridad, inmadurez inmunológica, procedimientos quirúrgicos y uso de bloqueadores H₂. (Coronell 2009)

La sepsis neonatal nosocomial requiere un cultivo positivo después de las 48 horas de estar hospitalizado y que presente signos y síntomas clínicos de infección y se consideran como principales factores de riesgo neonatales el sexo masculino, deficiencia en la inmunidad celular y humoral, peso al nacer menor de 1000 g y menos de 30 semanas de edad gestacional, entre otros. Y de los factores de riesgo ambientales, el inadecuado

Lavado de manos, la contaminación del equipo de apoyo ventilatorio, la intubación endotraqueal, la ventilación asistida prolongada (mayor de siete días), el uso de nutrición parenteral y el uso de catéteres centrales venosos o arteriales. (Ramírez 2009).

La sepsis neonatal nosocomial es un problema creciente en el ámbito mundial debido a diversos factores de riesgo asociados a mayor tecnificación de la atención de los neonatos de bajo peso. Aunque son conocidos diversos factores de riesgo, es poca la información de los mismos en hospitales de México. En un estudio realizado en el IMSS en Guadalajara en el 2009, se concluyó que de

manera similar a otros informes de la literatura mundial, la nutrición parenteral total, un peso menor de 1000 g, ser menor de 30 semanas de gestación, el cateterismo vascular y la intubación endotraqueal con ventilación mecánica por más de siete días, se asocian con mayor frecuencia de sepsis neonatal nosocomial. (Ramírez 2009)

ETIOLOGIA

Los agentes etiológicos de la sepsis neonatal están determinados por patrones geográficos, etapa de la adquisición (temprana o tardía), tipo de hospital, procedimientos y antibióticos utilizados, además de otros factores como presencia de catéteres, cirugía y ventilación asistida, que pueden ser determinantes para facilitar la proliferación de algunas bacterias. Se debe conocer la epidemiología para poder iniciar un tratamiento empírico. (Coto 2006)

La probabilidad de que un recién nacido desarrolle sepsis depende de la virulencia del microorganismo, de la madurez gestacional e inmunológica del neonato y de la cantidad y calidad de los procedimientos invasivos que se requieren para el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes. (Coto 2006)

La etiología es principalmente bacteriana, aunque desde principio de los años 90 va teniendo importancia creciente el aislamiento de hongos en las sepsis nosocomiales en relación a la mayor supervivencia de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer y al uso de antibióticos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. (Coto 2006)

La etiología bacteriana de las infecciones neonatales cambia constantemente. En los años treinta los microorganismos más frecuentemente relacionados eran *Streptococcus del grupo A* y otros *Gram positivo*, seguidos de *E. coli* en los cuarenta y *Staphylococcus* en los cincuenta. (Villegas 2008).

En los países desarrollados, los microorganismos más frecuentemente aislados en la sepsis de transmisión vertical son *Streptococcus el grupo B* entre los gram positivos y *E. coli* entre los gram-negativos. (Coto 2006). El *S del grupo B* constituye en Estados Unidos y Europa el agente etiológico más frecuente.

(Ramírez 2007). Desde la implantación universal de las estrategias de prevención de la transmisión vertical de EGB en 1998, se ha asistido a una reducción significativa del 55% en las sepsis verticales y del 75% en las sepsis a EGB. *Listeria monocytogenes*, es citada en la literatura norteamericana como la tercera bacteria responsable de sepsis vertical. (Coto 2006).

La epidemiología cambia en los países en vías de desarrollo; siendo los microorganismos gram negativos los predominantes. (Ramírez 2007): Gram negativos (*klebsiella*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas* y *salmonella*), seguido de organismos Gram positivos (*Streptococcus agalactiae* del grupo B, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* o *coagulasa negativos*, *Streptococcus pneumoniae* y *streptococcus pyogenes*, *listeria monocytogenes*). (Coronell, Guías Clínicas 2011). En un estudio realizado en Estados Unidos se hizo revisión de 11471 hemocultivos positivos de diferentes países en vías de desarrollo, y se reportó que en 60% de los crecimientos bacterianos se debió a gérmenes Gram negativos, de los cuales, *Klebsiella pneumoniae* se aisló en mayor proporción (16-28%). (Zaidi 2005). En el estudio WHO Young Infant Study se incluyeron 360 neonatos, 26% de ellos presentó cultivos positivos y el mayor crecimiento se debió a *E. Coli*. (Duke T 2005).

En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría *Klebsiella Pneumoniae* constituyó el microorganismo más frecuente, similar a lo reportado en otras instituciones. (Rodríguez 2003) Los resultados fueron los siguientes: Gérmenes gram-negativos (57.7%), *Klebsiella pneumoniae* (21%), *Pseudomonas sp* 6.7%, *Escherichia coli* 5.9%. Entre los grampositivos que representaron el 35.75% del total, *Staphylococcus epidermidis* 15.7%, *Staphylococcus aureus* 11%, *Listeria monocytogenes* 1.5%, *Staphylococcus pneumoniae* 1.5% (Rodríguez 2003)

La tabla 1 muestra los gérmenes que han sido informados en diferentes hospitales en México, sin hacer distinción en la sepsis de inicio temprano o tardío.

Germen	HGA	INP	HIP	HIMFG	INPer
N	12	175	49	147	685
<i>Staphylococcus coagulasa neg</i>		29	7	60	170
<i>Staphylococcus aureus</i>		11	19	12	172
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	49	9	26	94
<i>Escherichia Coli</i>		11	3	5	61
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		4	1	5	41
<i>Enterobacter</i>		16		3	24
<i>Candida albicans</i>	1	3	5	11	14

HGA: Hospital General de Acapulco, 1999 a 2000 Rojas 2005

INP: Instituto Nacional de Pediatría. Datos de 1990 a 2005, sin publicar previamente.

HIP: Hospital infantil Privado, 1993 a 1997 Arroyo 1998.

HIMFG: Hospital Infantil de México Federico Gómez, 1992 a 1996. Zamora 1998

INPer: Instituto Nacional de Perinatología, 1986 a 1992. Arredondo 1994

La etiología de la sepsis neonatal también cambia dependiendo del momento de la adquisición, si es temprana o tardía y si la forma fue intrauterina, en la comunidad o nosocomial. Influyen factores pre y perinatales o posnatales/nosocomial, y se ha reportado la siguiente: (Khalid 2010). Tabla 2.

La epidemiología es diferente según la edad de gestacional del neonato. En los prematuros extremos la sepsis neonatal temprana se presentó en las primeras 24

horas. Siendo principalmente por *E coli*, y la edad materna de riesgo así como la corioamniotitis fueron los principales factores predictivos, adquirida de forma perinatal. La septicemia ocurrió entre el segundo y el séptimo día, principalmente por *stafilococcus*, adquirido de forma posnatal. Además los prematuros extremos son invadidos de forma múltiple. (Roonestad 2005, Jansen 2012). La exposición fetal antes del parto pretérmino lleva a una hiperrespuesta por endotoxinas, lo cual aumenta el riesgo de sepsis subsecuente y disfunción orgánica. (Azizia 2012).

Tabla 2. Factores de riesgo pre/perinatales o posnatales/nosocomial para sepsis neonatal.

De la madre (pre/perinatal)	Del ambiente (posnatal/nosocomial)
<i>Escherichia coli</i>	<i>Stafilococcus aureus</i>
<i>Streptococcus del grupo B</i>	<i>Stafilococcus epidermidis</i>
<i>Stafilococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Serratia species</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	<i>Citrobacter species</i>
	<i>Enterobacter species</i>
	<i>Salmonella</i>

Ha sido publicado que cuando las membranas ovulares se encuentran íntegras y hay sepsis temprana, se puede sospechar infección por *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Fuseobacterium spp*, *Gardnerella spp*, *Bacterioides spp*, *Peptostreptococcus spp*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*; sin embargo la incidencia de sepsis por estos microorganismos es mucho más baja que por las comentadas anteriormente. Coronell 2009

Se ha publicado que las bacterias anaeróbicas pueden recuperarse del 1 al 17% de los hemocultivos positivos Brook 2010. Los factores de riesgo para una infección por anaerobios son labor prolongada, ruptura prematura de membranas, amnioitis materna, prematurez, sufrimiento fetal y dificultad respiratoria. (Brook 2010)

Otros agentes causales importantes en sepsis neonatal en todo el mundo son: *Candida albicans*, *Listeria monocytogenes* y el grupo de *enterococcus*. Observándose un aumento en la infecciones fúngicas (Sardana 2012), *Candida albicans* y *C parapsilosis* son las especies más frecuentes. Y se asocian con peso bajo al nacer, parto pretérmino, la presencia de vía central, intubación orotraqueal, nutrición parenteral total, el uso previo de esteroides, de antibióticos, episodio previo de bacteremia y estancia intrahospitalaria prolongada. (Spiliopoulou 2012, Peman2011)

CUADRO CLINICO

Hallazgos clínicos de sepsis neonatal.

- Taquipnea (frecuencia respiratoria mayor de 60), asociado a quejido, retracción o desaturación. (Azizia 2012)
- Taquicardia, desaceleraciones de la frecuencia cardiaca horas a días antes de otros síntomas de enfermedad. (Moorman 2011)
- Inestabilidad en la temperatura (menor de 36 o mayor de 37.9)
- Llenado capilar mayor de 3 segundos.
- Conteo de leucocitos menor de 4000 o leucocitosis mayor de 34000.
- Proteína C reactiva mayor de 10 mg/dl
- IL 6 o IL 8 mayor a 70 pg/ml
- 16SrRNA gene PCR: positivo. (Khalid 2010)

Los síntomas más frecuentes son: letargia, baja ingesta de alimentos, apnea, dificultad respiratoria, vómito, crisis convulsivas, irritabilidad. Y los signos son: alteración en la termorregulación, llenado capilar prolongado, mala apariencia, reflejos neurológicos anormales, trombocitopenia, palidez, anemia inexplicable, hepatomegalia, esplenomegalia, intolerancia a la glucosa, hipoglucemia, hiperglucemia, glucosuria, acidosis persistente, petequias, púrpura, sangrado, distensión abdominal, e ictericia. (Ganatra 2010)

DIAGNOSTICO

Para el diagnóstico de sepsis neonatal se necesita la historia clínica, la exploración física y la realización de pruebas complementarias. (Raimondi 2011)

No existe en la actualidad ningún marcador analítico que confirme o descarte con seguridad la infección en el neonato y el clínico no puede esperar a los resultados de los cultivos de sangre y/o líquido cefalorraquídeo (LCR) para iniciar el tratamiento antibiótico. Esto ha conducido al uso de distintas combinaciones de test diagnósticos, con resultados muy dispares. La falta de marcadores específicos para infección, puede ser responsable de forma parcial de la falta de tratamiento en algunos casos y de tratamiento innecesario en otros casos. (Srinivasan 2012)

Los métodos diagnósticos se dividen en específicos e inespecíficos

Inespecíficos:

- Diferencial de glóbulos blancos. La neutropenia es el mejor marcador de sepsis neonatal y tiene mayor especificidad. Una cuenta alta o baja de linfocitos al nacimiento se ha asociado con resultados adversos (Christensen 2012)
- Los parámetros de dispersión de los neutrófilos y el ancho de distribución son útiles para el diagnóstico temprano y en la evaluación de la eficacia del tratamiento (Celik 2012).
- Reactantes de fase aguda. La proteína C reactiva y la procalcitonina han sido estudiados ampliamente. La PCR aumenta en 6 a 8 horas del inicio de la infección y tiene su pico a las 24 hrs. La sensibilidad aumenta dramáticamente si la primera determinación se realiza en las primeras 6 a 12 horas después del nacimiento. Si al PCR se mantiene constantemente normal, hay fuerte evidencia de que no hay infección y se pueden retirar los antibióticos. La procalcitonina aumenta en las primeras dos horas de la infección con pico a las 12 horas y se normaliza a los 2-3 días. Tiene mayor sensibilidad que la PCR. Los valores altos de PCR y procalcitonina se

correlacionan con la severidad de la infección y generalmente indican un pobre resultado. (Vasilcan 2011)

- Examen general de orina
- Punción lumbar. Es controversial. La incidencia de meningitis es mayor al 23%. Se debe realizar en paciente con alta sospecha y con hemocultivo positivo, que empeoran a pesar del tratamiento con antimicrobianos.
- Elevación de proteínas séricas inflamatorias como IL-6, IL-8, IL-10, TNF alfa, S-100, PCT, E selectina, neopterin. (Buchegger 2012). En infecciones por microorganismos gramnegativos son mayores los valores de citocinas en comparación con infecciones por candidemia y bacteremia por gram positivos. Las citocinas maternas y del cordón umbilical no son predictores adecuados para utilizarse clínicamente. (Stevens 2012)

Se ha relacionado los niveles de glucosa con la mortalidad de la sepsis neonatal, la mayoría de los pacientes con sepsis neonatal tiene niveles de glucosa entre 40 y 100 mg/dl a su ingreso. Aquellos con niveles menores de 40 mg/dl y mayores de 200 mg/dl tienen los índices de mortalidad más altos. (Ahmad 2012)

Un recuento hematológico anormal, reactantes de fase aguda y citocinas inflamatorias alterados no son ni sensibles ni específicos, especialmente al inicio de la enfermedad, cuando deberían ser de mayor utilidad. (Benitz 2010)

Específicos:

- Hemocultivo.
- Tinción de gram.
- Aspirado traqueal. Cultivo y tinción de gram.
- Cultivo de líquido cefalorraquídeo

El hemocultivo sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico. (Ganatra 2010), sin embargo tiene baja sensibilidad y frecuentemente se reportan negativos aún en la presencia de fuerte evidencia clínica de sepsis. (Thaver 2009). Un estudio en el INP encontró crecimiento en sólo 18.6% de los hemocultivos

tomados de neonatos con datos clínicos y de laboratorio sugestivos de sepsis. (López 2001)

TRATAMIENTO

La evolución de la sepsis neonatal está directamente relacionada con el tratamiento temprano y el uso de terapia antimicrobiana adecuada es absolutamente esencial. En orden de prevenir la resistencia antimicrobiana provocada por la administración innecesaria de terapia empírica, un diagnóstico definitivo está basado en estudios de laboratorio con alta sensibilidad y especificidad (Alireza 2012)

El tratamiento debe ser con antibióticos de amplio espectro, seleccionando los medicamentos que permitan un balance entre beneficios y efectos adversos, principalmente en aquellos que tengan cultivos negativos. (Tripathi 2012)

El tratamiento en los neonatos con sospecha de sepsis debe iniciarse después de tomar los estudios que pueden ofrecer el diagnóstico, específicamente de la toma de un hemocultivo. En caso de sospecha de meningitis, también deberá tomarse la muestra de líquido cefalorraquídeo para citoquímico y cultivo. El tratamiento empírico deberá iniciarse en función de los organismos frecuentes en el área donde se encuentra el neonato. (Coronel 2009)

En Estados Unidos los patógenos responsables de la sepsis neonatal temprana son principalmente el *estreptococo del grupo B* y *Escherichia Coli*; por lo tanto la combinación de ampicilina y un aminoglucósido (generalmente gentamicina), se usa generalmente como terapia inicial. Y esta combinación hace sinergia contra *SGB* y *listeria monocytogenes*. La gentamicina en una dosis al día es superior al régimen de múltiples dosis, al favorecer el pico de acción más alto y menor toxicidad. (Rao 2011)

En países en vías de desarrollo, para sepsis de inicio temprana se sospechará principalmente de infección por bacterias gramnegativas: *E Coli*, *Klebsiella Pneumoniae*. En nuestro medio, es razonable iniciar con ampicilina y un aminoglucósido, que se elegirá en función de la resistencia local. En caso de

sospecha o evidencia de meningitis, se elegirá cefotaxima en vez del aminoglucósido. (Coronell 2009)

En las sepsis de inicio tardía, sobre todo en los casos de adquisición nosocomial, se debe de sospechar tanto de bacterias gramnegativas como grampositivas; en este caso, la mayoría de las publicaciones colocan a los estafilococos como los gérmenes más frecuentes. Por lo tanto se iniciará con una droga antiestafilocócica y otra para gramnegativos: Dicloxacilina más aminoglucósido.

Sin embargo los recientes reportes indican resistencia a la meticilina, heteroresistencia a vancomicina.(Rasigade 2012)

Las cefalosporinas de tercera generación representan una alternativa razonable para los aminoglucósidos. Sin embargo se ha reportado un desarrollo rápido de resistencia a la cefotaxima cuando se ha utilizado como rutina en el tratamiento de la sepsis neonatal temprana, además del costo y su asociación con infección sistémica por *Candida*. Tienen una excelente penetración al sistema nervioso central. Por lo que el uso de cefotaxima debe ser exclusivo para meningitis por microorganismos gram-negativos. La ceftriaxona se contraindica por desplazar la bilirrubina de las proteínas y favorecer el desarrollo de kernicterus. La bacteremia, sin foco identificado, generalmente requiere 10 días de antibiótico. La meningitis no complicada por SGB requiere mínimo 14 días de tratamiento. Otras infecciones localizadas como osteomielitis, endocarditis, cerebritis, etc, requieren de más días de tratamiento. La meningitis por gram negativos requieren de mínimo 21 días, o 14 días después de obtener cultivos negativos. El tratamiento de meningitis por gram negativos incluye cefotaxima y un aminoglucósido.

Otra combinación que se ha observado como tratamiento antimicrobiano apropiado es la combinación ampicilina/ceftizoxime en lugar de ampicilina/amikacina para prevenir la resistencia. (Taheri 2011)

En los casos que se presenta falla del tratamiento inicial, se deberá ampliar el esquema antimicrobiano, así como la toma de cultivos de control. Las dosis varían de acuerdo a la edad cronológica y de gestación del neonato. (Guías clínicas 2011)

Cuando el neonato haya estado bajo tratamiento antibiótico previo se deberán escalar los antibióticos para una cobertura más amplia que cubra tanto estafilococos resistentes a meticilina como bacterias gramnegativas que se encuentran habitualmente en los equipos hospitalarios como *Pseudomonas aeruginosa*, por lo que la vancomicina y una droga antipseudomonas serán de elección ceftazidima o ticarcilina. (Ganatra 2010)

Como en lo mencionado anteriormente en infecciones nosocomiales como alternativa se recomienda vancomicina o teicoplanina y un aminoglucósido. Como alternativa a los aminoglucósidos se pueden emplear ceftaxidima o imipenem-cilastina. (Coto 2006)

Cuando se trata candidiasis invasiva el fármaco de elección es la anfotericina B, pueden emplearse las nuevas modalidades como la liposomal o complejo lipídico. (Coto 2006) Y se requiere de completar el abordaje diagnóstico con hemocultivos y cultivo de orina en medios correspondientes, para hacer el diagnóstico específico de infección por hongos, donde *Candida albicans* encabeza la lista. (Coto 2006)

El tratamiento profiláctico durante el trabajo de parto, provoca cultivos estériles en el recién nacido. Según el estudio por Cordero y Ayers la duración del tratamiento en paciente con cultivos negativos es de 5 ± 3 días.

En todos los casos, al obtenerse crecimiento bacteriano en los cultivos, se debe reducir el espectro antibiótico y seleccionar el específico en base a la sensibilidad reportada; ello permitirá disminuir la posibilidad de resistencias bacterianas. (Coronell 2009). Los pacientes con sepsis neonatal deben tratarse idealmente en un área de hospitalización que permita dar cuidados de soporte con líquidos intravenosos, asistencia respiratoria (oxigenoterapia y en caso necesario ventilación mecánica) y medio ambiente térmico adecuado; algunas veces, se necesitarán medicamentos vasopresores para tratar un eventual estado de choque séptico. (Ganatra 2009).

Se han evaluado diversas modalidades de inmunoterapia como la exsanguíneo transfusión, transfusión de neutrófilos, administración profiláctica o terapéutica de inmunoglobulina intravenosa, fibronectina, así como terapia con citocinas sin demostrar en forma contundente un beneficio real.

La proteína C activada recombinante humana se ha utilizado como modulador de la coagulación e inflamación, sin embargo no hay datos suficientes para utilizarse en la sepsis neonatal severa. (Kylat 2012)

ESTRATEGIAS PARA LA PREVENCION

Tratamiento materno con antimicrobianos profilácticos durante el parto. La adecuada profilaxis con penicilina, ampicilina, o cefazolina por más de cuatro horas previo al parto. La eritromicina ya no se recomienda por la alta resistencia. La clindamicina es una alternativa aceptable, pero sólo si ha demostrado la susceptibilidad del SGB. (Macones 2012)

Los antimicrobianos intraparto se indica en las siguientes situaciones:

1. Cultivos positivos para SGB antenatal.
2. Si se desconoce el estado de colonización materna en <de 37 SDG con ruptura de membranas de > de 18 hrs o temperatura mayor de 38°
3. Bacteriuria por SGB durante el embarazo.
4. Hijo previo con enfermedad invasiva por SGB (Alireza 2012)

Como medida de prevención se lleva a cabo el control de infecciones nosocomiales, como la correcta instalación de catéter intravenosos y el manejo adecuado de estos. (Stevens 2012, Kime 2011)

En años recientes, nuevas estrategias se han desarrollado para prevenir infecciones en la unidad de cuidados intensivos neonatales, incluyendo la lactoferrina, el uso de heparina para la prevención de infección asociada a catéter, el uso de antibióticos y quimioprofilaxis, prevención de infecciones fúngicas con fluconazol, el uso de inmunoglobulinas y la identificación temprana de los niños con riesgo de infección y el uso de marcadores específicos (Borghesi 2011)

JUSTIFICACIÓN

La sepsis neonatal sigue siendo un problema de salud pública, responsable de la muerte de más de un millón de recién nacidos (figura 1). (Lawn 2005) Las manifestaciones son inespecíficas y debemos de conjuntar una fuerte sospecha en función de antecedentes y cuadro clínico. Los estudios de laboratorio pueden ayudar, pero en la práctica diaria, suelen ser poco concluyentes por sí mismos. El diagnóstico de certeza se obtiene cuando hay crecimiento bacteriano en el hemocultivo. Sin embargo, no es posible esperar dos o tres días para iniciar el tratamiento y entonces iniciar antibióticos. Debe de iniciarse tratamiento en forma empírica y posteriormente habrá posibilidad de modificarlo si la terapia es inadecuada o inespecífica.

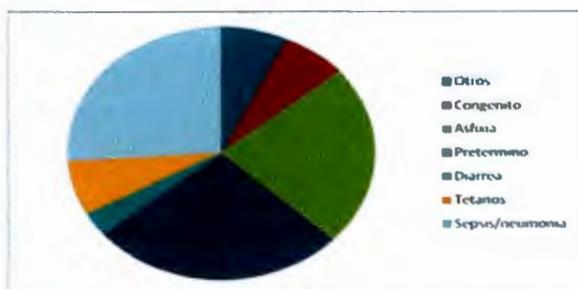


Figura 1. Distribución estimada de las causas directas de 4 millones de muertes neonatales en el año 2000. Tomado de Lawn. (Lawn 2005)

En el departamento de Neonatología del INP, la sepsis neonatal ocupó en el año 2012 el 10.7%, de los 382 pacientes que se egresaron (41 casos), fue la tercer causa de muerte. (Bizarro 2005)

Los estudios de otros países, o incluso de la misma ciudad pueden no ser válidos para los paciente tratados en la institución para la que trabajamos, por lo que es conveniente tener la información local más reciente y así establecer el tratamiento más racional al inicio de la infección. Cada país, cada región y cada hospital deben de tener sus propios estudios para conocer la epidemiología local que incluye la etiología de la sepsis en recién nacidos. Está bien documentado que son diferentes los microorganismos causantes de sepsis dependiendo del país de residencia, de la forma de adquisición (intrauterina, comunitaria y hospitalaria) y del momento de adquisición de la infección (temprana- tardía). También se ha documentado que en un mismo hospital, hay variación de los microorganismos en el tiempo; el estudio realizado en Yale de 75 años de seguimiento lo pone en evidencia. (Bizzarro 2005)

Lo anterior justifica que se realicen estudios periódicos en el Instituto, pues lo que hace un par de décadas era cierto, puede no serlo en la actualidad y tampoco lo será en el futuro próximo.

Es por ello que se propone un proyecto de investigación a largo plazo con cortes periódicos para conocer la etiología y eventualmente la resistencia bacteriana a los antibióticos que se usen en cada época y de esa forma dar un tratamiento, que si bien es empírico por no conocer el germen en lo individual, debe estar soportado por estudios epidemiológicos locales.

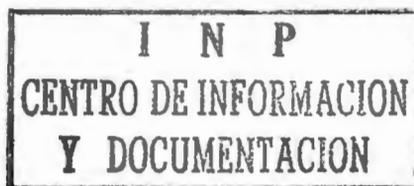
TIPO DE ESTUDIO

Observacional, retrospectivo, descriptivo, transversal, retrolectivo.

OBJETIVOS

General

Reportar la etiología de la sepsis neonatal en el Instituto Nacional de Pediatría de enero del 2008 al octubre del 2013.



Particular.

Reportar la incidencia de sepsis neonatal en el Instituto Nacional de Pediatría de enero del 2008 al octubre del 2013.

Conocer la distribución por género de la sepsis neonatal en el instituto Nacional de Pediatría por género.

Conocer la incidencia de la sepsis neonatal según la forma de adquisición.

Reportar el tiempo de presentación de la sepsis neonatal, (sepsis neonatal temprana o tardía)

Reportar la incidencia de la sepsis neonatal según la edad de gestación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población universo

- ☐ Pacientes menores de 28 días de vida.

Población objetivo

- ☐ Pacientes menores de 28 días, hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría de enero del 2008 a octubre del 2013 con diagnóstico de sepsis neonatal.

Criterios de inclusión

1. Al menos dos manifestaciones clínicas atribuibles a sepsis.
2. Tener un hemocultivo positivo.

Criterios de exclusión

- ☐ Datos incompletos en el expediente clínico.

MÉTODO:

Se solicitó al archivo clínico un listado de los casos que egresaron con diagnóstico de sepsis neonatal (CIE X: P36). La lista se complementó con la bitácora del servicio de neonatología y la base de datos del propio servicio.

Una vez identificados los números de registro, se solicitaron los expedientes al Archivo Clínico y se revisaron. Se corroboró que cumplieran con los criterios de inclusión y en ese caso se incluyó en el estudio, obtuvieron los datos demográficos, relacionados con el inicio de la infección, los cultivos y la evolución; los datos se anotaron en el formato elaborado para esta investigación (anexo 1).

Posteriormente se vaciaron los datos a una base de electrónica en Excel, y se procesaron. Como se trata de estadística descriptiva, se procesó en Excel.

Definiciones operacionales

- *Recién nacido.* Todo niño menor a 28 días de vida.
- *Edad gestacional.* Duración del embarazo contado desde el primer día del último periodo menstrual normal al momento del nacimiento. Variable cuantitativa discreta en base 7 (semanas). Se consideraron las semanas completas. Pretérmino: menor de 37 semanas de edad gestacional. Postérmino mayor de 42 semanas de edad gestacional.
- *Género.* Asignación de acuerdo a morfología genital. Variable cualitativa. Opciones: Masculino, femenino, ambiguo.
- *Sepsis temprana.* Se considera aquella que inició manifestaciones antes de las 72 horas.

- *Sepsis tardía*. Aquella que inició con manifestaciones a partir de las 72 horas.
- *Sepsis nosocomial*. Cuando las manifestaciones iniciaron 72 h después de que se hospitalizó en el INP.

Ver anexo 2.

Cálculo del tamaño de la muestra

Por ser un estudio en una población limitada a los egresos por sepsis en un sitio y tiempo determinado, la muestra es por conveniencia a 5 años de estudio, incluyéndose todos los neonatos con los criterios mencionados.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva exclusivamente. Las variables demográficas cuantitativas (edad, edad gestacional, peso al nacer) se expresaron en promedios y desviación estándar, valores mínimo, máximo y mediana. Las variables cualitativas se expresaron como proporciones.

Con los resultados de hemocultivos se realizaron tablas de frecuencia. Se agruparon en bacterias Grampositivas, Gramnegativas y Hongos. Se harán tablas que permitan comparar la frecuencia relativa de los microorganismos anteriores en sepsis temprana y tardía. (Arredondo 1994)

Consideraciones éticas

Por tratarse de un estudio retrospectivo no requirió de Carta de Consentimiento Bajo Información. Sin embargo, se mantendrá en anonimato la información que se obtuvo de los pacientes en forma individual, sin revelar algún dato que permita identificarlos. Se dará a conocer a la comunidad los datos del grupo en general.

Cronograma.

Diseño del Proyecto: Marzo- Julio de 2013.

Evaluación por el Comité de Investigación: Agosto de 2013.

Recolección de datos del corte de 5 años: Septiembre de 2013 a Noviembre de 2013.

Análisis de la información del corte de 5 años: Noviembre de 2013.

Redacción de documento de esta muestra: Diciembre de 2014.

Se propone dejar esta investigación a largo plazo haciendo cortes cada 5 años.

RESULTADOS

En el periodo de enero del 2008 a septiembre del 2013 en el servicio de infectología y neonatología del Instituto Nacional de Pediatría se egresaron un total de 179 neonatos con diagnóstico de sepsis neonatal. De los 179 pacientes de sepsis neonatal, hay 52 casos (29%) con hemocultivo con resultado positivo (aislamiento e identificación del agente etiológico), 11 no tienen hemocultivo (6.1%) y 116 casos con hemocultivo con resultado negativo (64.8%). Los 52 casos fueron incluidos en el estudio (48 pacientes). De los 179 con diagnóstico clínico, 174 fueron pacientes de menores de 0 a 28 días de vida, y 5 fueron mayores de 28 días (2.7%), estos pacientes mayores de 28 días se consideraron para hacer el análisis estadístico ya que iniciaron con síntomas antes de esa edad, y se ha observado en algunos estudios que el periodo de incubación puede ser mayor en algunos microorganismos.

Los agentes etiológicos más frecuentes en la sepsis neonatal son (tabla 1): *Staphylococcus epidermidis* en 26.9% (14 casos), *Staphylococcus hominis* 13.4% (7 casos), *Escherichia coli* 13.4% (7 casos), *Klebsiella pneumoniae* 13.4% (7 casos), *Enterobacter cloacae* 7.6% (4 casos), *Staphylococcus aureus* 3.8% (2 casos), *Staphylococcus haemolyticus* 3.8% (2 casos), *Micrococcus luteus* 3.8% (2 casos), *Burkholderia* 0.52% (1 caso), *Candida parapsilosis* 0.52% (1 caso), *Enterococcus faecalis* 0.52% (1 caso), *Staphylococcus simulans* 0.52% (1 caso), *Klebsiella rhinoscleromatis* 0.52% (1 caso) y un caso de *Pseudomonas aeruginosa* (0.52%). Figura 1.

De los 179 casos fueron 4 con urocultivo positivo, un caso de *Escherichia coli* (25%), un caso de *Candida tropicalis* (25%) y dos casos de *Candida albicans* (50%).

De los 52 casos en 26 se aisló *staphylococcus species* lo que corresponde al 50%. De los 52 casos que se incluyeron en este estudio se realizó el siguiente análisis estadístico de las variables previamente descritas.

En el grupo de población estudiada la relación de hombre: mujer fue de 1.7:1, 33 casos de género masculino y 19 casos de género femenino. Figura 2.

La relación de los casos por edad gestacional, pretérmino: término 1:1, 26 casos de pacientes de término (de 37 SDG a 41 SDG) 50%, y 26 casos de pacientes pretérmino (menor de 37 SDG). La edad gestacional mínima fue de 30 semanas de edad gestacional. Y la edad gestacional máxima fue de 42 semanas de gestacional. El promedio fue de 36 SDG, con desviación estándar 3.1, y la mediana de 36 SDG. En cuanto al peso al nacimiento, el promedio fue de 2451 gramos, la desviación estándar 833 g, mínimo 1100 gramos, máximo 3825 gramos y la mediana 2400 gramos.

El promedio de la edad de inicio de la sepsis neonatal fue de 12 días, desviación estándar 8.5, con un mínimo de 2 días y un máximo de 30 días, la mediana fue de 10 días.

En base a la clasificación de la sepsis neonatal en temprana (de 0 a 72 horas de vida) y tardía (mayor a 72 horas de vida), fueron 19 casos de sepsis neonatal temprana (36.5%) y 29 casos de sepsis neonatal tardía (55.7%). Figura 3.

Acorde al sitio de adquisición de la sepsis: intrauterina, en la comunidad o nosocomial, se tiene 19 casos de sepsis neonatal intrauterina 36.5%, 13 casos de sepsis adquirida en la comunidad 25% y 16 casos de sepsis neonatal nosocomial 30.7%. Figura 4.

De total de pacientes con sepsis neonatal falleció el 28.8% por 15 casos, tuvieron evolución hacia la mejoría 33 casos 63.4%. De los 15 casos que fallecieron 9 tuvieron diagnóstico de sepsis neonatal tardía 60%, y 6 casos sepsis neonatal temprana 40%. Figura 5.

El promedio de días de estancia intrahospitalaria fue de 26 días, con desviación estándar de 29, con un mínimo de 2 días de estancia intrahospitalaria y máximo de 122 días, la mediana fue de 14 días.

Tabla 1. Frecuencia de microorganismos.

Microorganismo aislado	Número de casos	Porcentaje
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	14	26.9%
<i>Staphylococcus hominis</i>	7	13.4%
<i>Escherichia Coli</i>	7	13.4%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	13.4%
<i>Enterobacter cloacae</i>	4	7.6%
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	3.8%
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2	3.8%
<i>Micrococcus luteus</i>	2	3.8%
<i>Candida parapsilosis</i>	1	0.52%
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	0.52%
<i>Staphylococcus simulans</i>	1	0.52%
<i>Klebsiella rhinoscleromatis</i>	1	0.52%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0.52%
<i>Burkholderia</i>	1	0.52%

Figura 1. Frecuencia de microorganismos aislados en hemocultivo.

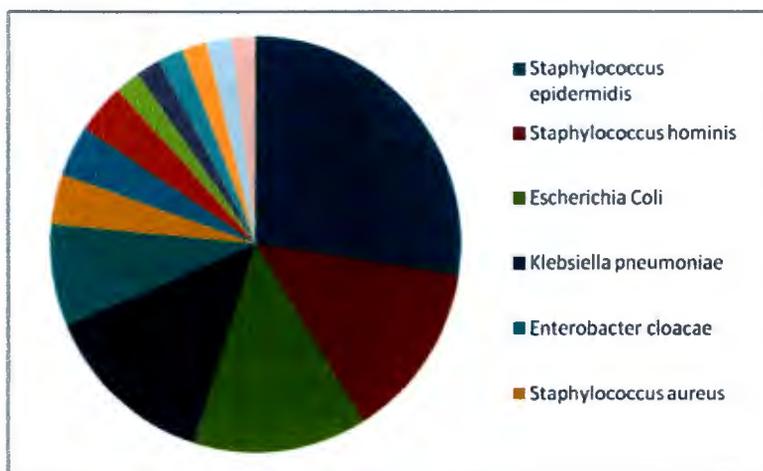


Figura 2. Relación por edad gestacional.

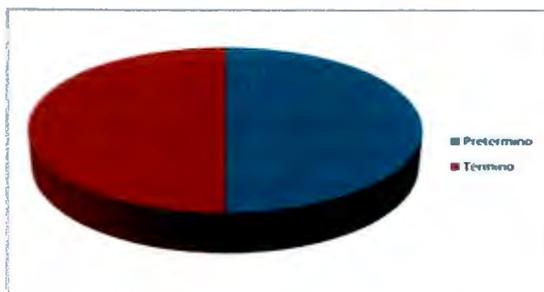


Figura 3. Relación de frecuencia de tipo de sepsis

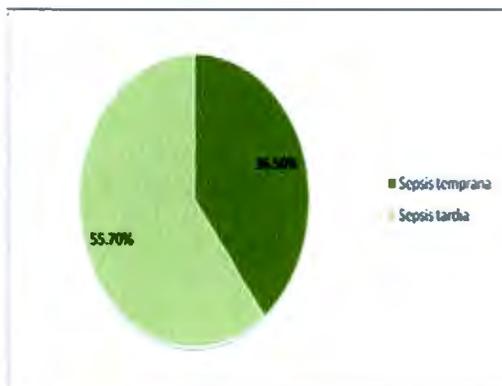


Figura 4. Adquisición de la sepsis neonatal

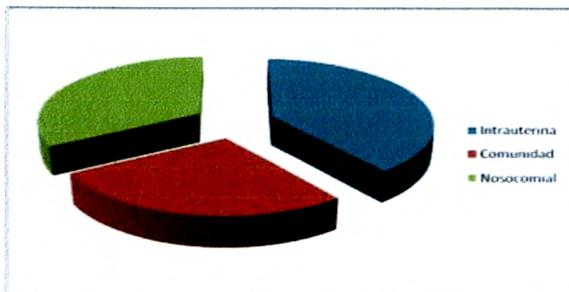
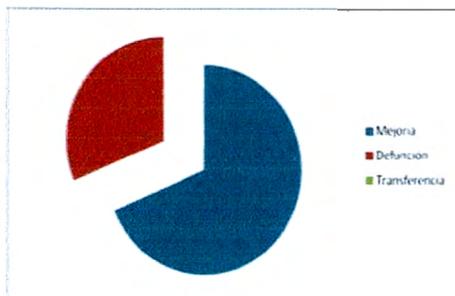


Figura 5. Evolución de los pacientes, hacia mejoría, defunción o transferencia.



DISCUSION

La sepsis en el periodo neonatal es cada vez más frecuente en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales debido a la mayor sobrevivencia de los pacientes en los pretérmino, aumento en los procedimientos invasivos, en ocasiones se llegan a presentar brotes epidémicos y aparición de gérmenes multirresistentes con episodios de letalidad alta, por lo que se requiere tratamiento temprano para mejorar el pronóstico de estos pacientes. La sepsis neonatal nosocomial también es cada vez un problema creciente en el ámbito mundial debido a diversos factores de riesgo asociados a mayor tecnificación de la atención de los neonatos de bajo peso.

Como se reporta en un estudio realizado en el año 2003 en el Instituto Nacional de Pediatría la sepsis neonatal ocupa la cuarta causa de morbilidad entre los neonatos hospitalizados en la institución y el tercer lugar como causa básica de muerte. (Rodríguez 2003)

Para aumentar la eficacia en el esquema de antibióticos que se indica en la UCIN es necesario conocer la frecuencia del aislamiento y decidir esquemas empíricos con base en la prevalencia. En el estudio realizado en este hospital de los pacientes con diagnóstico clínico de sepsis neonatal, en el 29% se confirmó el diagnóstico con la presencia de un hemocultivo positivo que se considera es estándar de oro para el diagnóstico, y en el 6.1% no se tomó hemocultivo para aislar agente etiológico y confirmar el diagnóstico clínico, y en el 64% se reportó hemocultivo negativo, lo cual es similar a lo que se indica en la literatura que en más del 50% de los casos se prescriben antibióticos para sepsis neonatal sin que exista recuperación bacteriológica, lo que hace necesario un segundo o tercer esquema de antimicrobianos, por mala evolución clínica, aumentando las posibilidades de uso inadecuado de estos fármacos. La baja proporción de hemocultivos positivos logra que, en la mayoría de las veces, el médico no conozca el microorganismo causante del proceso infeccioso, por lo que el

tratamiento antibiótico se debe iniciar no sólo en forma empírica sino, en caso necesario modificarlo de la misma manera con base en epidemiología local. (López 2001)

El agente etiológico más frecuentemente identificado en los pacientes con sepsis neonatal tardía en el Instituto Nacional de Pediatría es *Staphylococcus epidermidis* representando el 26.9%, seguido de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus hominis* que representan el 13.4% cada uno. Lo anterior difiere a un estudio realizado del año 2000 a 2005 en el INP donde se reporta que el agente etiológico más frecuente fue *Klebsiella pneumoniae*. Sin embargo en un trabajo anterior en el año 2001 en el INP se identificó a los *Staphylococcus coagulasa* negativo en la misma relación con *Klebsiella pneumoniae*. Esta tendencia es diferente en hospitales pediátricos de referencia en la misma ciudad, en donde se han reportado como gérmenes más frecuentes al *Staphylococcus coagulasa* negativo y al *Staphylococcus aureus*. En otras instituciones de otros países también se han reportado ambos *Staphylococcus* como los principales causantes de sepsis, sobre todo de inicio tardío. (Rodríguez 2003) Zamora informa que el estafilococo coagulasa negativo es el germen más comúnmente aislado en neonatos con sepsis en el Hospital Infantil de México, reportando un alto grado de infección hospitalaria. Arroyo detectó que el *Staphylococcus aureus* como germen más usual en el Hospital infantil Privado. La invasividad creciente de los recién nacidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, junto con la sobrevivencia de prematuros que antes fallecían, aunado a estancias intrahospitalarias prolongadas, son responsables de la proporción mayor de estafilococos, dado el mecanismo de infección y de patogenia.

El agente etiológico más frecuente aislado en urocultivo fue *Escherichia coli* representando el 50% de los casos en los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal.

En este estudio es más frecuente la sepsis neonatal en pacientes de género masculino con una relación de 1.7:1, lo cual coincide con lo reportado en la literatura, e incluso se ha considerado como factor de riesgo, principalmente para

sepsis neonatal nosocomial. Y de igual forma de los pacientes que fallecieron fue mayor la frecuencias de hombres con relación a mujeres.

No hay diferencia estadísticamente significativa entre la edad de gestación, ya que se encontró el 50% de casos de pretérmino y 50% de recién nacidos a término, a diferencia de los reportado en la literatura donde la edad gestacional se considera factor de riesgo para adquisición de sepsis neonatal. En estudios previos llevados a cabo en el INP se demostró incremento en el porcentaje de sepsis en prematuros y se atribuyo a los logros en los avances tecnológicos con un incremento en la expectativa de vida de los recién nacidos pretérmino. En este estudio se esperaba que fuera más frecuente el diagnóstico de sepsis neonatal en paciente pretérminos, por la inmunodeficiencia que les exhiben estos y que les infiere mayor susceptibilidad a presentar infecciones sistémicas más graves y la estancia intrahospitalaria prolongada al tener más tiempo de exposición. Es de importancia realizar un estudio donde se analicen las características maternas para considerar la colonización, ruptura prematura de membranas, infección de membranas ovulares, así como el tipo de atención de parto, y relacionarla con la frecuencia de sepsis neonatal temprana y parto pretérmino asociado a sepsis neonatal.

La mediana del peso en este estudio es de 2400 gramos, y el promedio de 2451 gramos, en estudios anteriores, el peso bajo se considera factor de riesgo para sepsis neonatal.

En el instituto se diagnóstico con mayor frecuencia sepsis neonatal tardía con un 55.7%, con un 30.7% de casos de sepsis neonatal nosocomial. Lo cual puede estar relacionado con que en nuestro hospital no hay área de toco-cirugía y los neonatos atendidos provienen de la comunidad o son referidos de otro hospital, se debe de tomar en cuenta lo anterior al hacer un análisis confiable de esta conclusión.

La mortalidad por sepsis neonatal tardía en este estudio es similar a la reportada en la literatura internación. Se incluyeron en este estudio los casos con

diagnóstico de sepsis neonatal y se les atribuyo como causa de fallecimiento este diagnóstico, sin embargo puede reflejar una sobreestimación de la sepsis como causa de muerte, ya que algunos pacientes tenían otros diagnósticos. Se debe realizar estudios más exhaustivos, como estudios posmortem o autopsias, para determinar si la causa real de la muerte fue el proceso infeccioso o complicación del mismo.

Los patógenos más frecuentemente identificados en el grupo de neonatos que fallecieron son *Staphylococcus epidermidis* y *klebsiella pneumoniae*. Para *Micrococcus luteus* y *Cándida parapsilosis* fue del 100%, sin embargo se trata de un caso de cada uno de estos agentes por lo que asegurar su relación con un incremento del riesgo de muerte sería aventurado, se debe comparar dicha información con la de la literatura.

CONCLUSIONES

La sepsis neonatal es uno de los diagnósticos más frecuentes y de las principales causas de mortalidad en el servicio de neonatología. La etiología de la sepsis en el Instituto Nacional de Pediatría se va modificando en el tiempo y varía dependiendo del lugar de la adquisición; si es nosocomial o adquirida en la comunidad. Conocer los principales agentes etiológicos es de suma importancia porque permite iniciar con el esquema de antimicrobianos empíricos apropiado y evitar la falta de respuesta, empeorando el pronóstico del paciente, y llegando a la necesidad de cambiar en múltiples ocasiones el esquema. Del año 2008 al 2013 el agente más frecuentemente aislado en *Staphylococcus epidermidis*, seguido de los gram negativos como *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia Coli*, cambio la frecuencia de los microorganismos ya que en un estudio previo semejante llevado a cabo del 2000 al 2005 el agente más principal fue *Klebsiella pneumoniae*. Sin embargo cabe mencionar el hecho de que *Staphylococcus species* se presentó en la mitad de los casos.

Se debe mejorar la eficacia en la toma de la muestra de los hemocultivos así como la técnica de laboratorio para realizar el cultivo, porque en más del 50% de los hemocultivos no se aisló agente infeccioso, perdiendo la posibilidad de utilizar el antimicrobiano específico.

La sepsis neonatal nosocomial cada vez es más frecuente debido al mejor pronóstico que tiene los recién nacidos pretérminos por las nuevas técnicas terapéuticas, sin embargo este incrementa la probabilidad de infección ya que son pacientes que al estar en una terapia intensiva, son propensos a múltiples tratamiento invasivos, por lo que se requiere que las medidas de prevención sean más intensivas, para disminuir el riesgo de contaminación y el uso de agentes antimicrobianos debe ser el adecuado para evitar el aumento de la resistencia a antimicrobianos principalmente de los agentes intrahospitalarios, ya que la infección por microorganismo multirresistentes ensombrece el pronósticos de los pacientes.

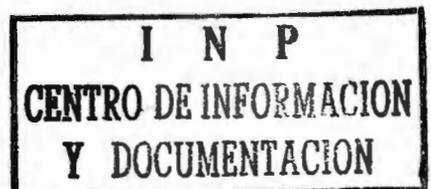
BIBLIOGRAFIA

1. Alireza A, Saeed S. Diagnostic Value of Simultaneous Measurement of Procalcitonina, interleukin – 6 and hs-CRP in Prediction of Early - Onset Neonatal Sepsis. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2012; 4; Open Journal System
2. Ahmad S, Khalid r. Blood glucose levels in neonatal sepsis and probable sepsis and its association with mortality. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2012 Jan; 22(1):15-8
3. Azizia M, Lloyd J, Allen M, Klein N, Peebles D. Immune status in very preterm neonates. *Pediatrics.* 2012 Apr;129(4):e967-74
4. Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early- onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 2010; 37(2): 421-38.
5. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics* 2005; 116: 595-602.
6. Borghesi A, Tzialla C. New possibilities of prevention of infection in the newborn. *J matern fetal neonatal Med* 2011 Oct;24 suppl 2:28-30
7. Brook I. The role of anaerobic bacteria in bacteremia. *Anaerobe* 2010; 16(3): 183-9.
8. Buchegger P, Saur U. Miniaturized protein microarray with internal calibration as paint of care device for diagnosis of neonatal sepsis. *Swensors (basel).* 2012;12(2)
9. Celik IH, Demirel G. Automated determination of neutrophil VC parameters in diagnosis and treatment efficacy of neonatal sepsis. *Pediatr res* 2012 jan;71(1):121-5
10. Christensen RD, Baer VL, Gordon P, Henry E, Whitaker C, Andres R, Bennet S. Reference ranges for lymphocyte counts of neonates: associations between abnormal counts and outcomes. *Pediatrics.* 2012 May; 129(5):e1165-72
11. Coronell W, Pérez C, Guerrero C, Bustamante H. Sepsis neonatal. *Rev Enf Infecc Pediatr XXIII* (90): 57-68.
12. Coto G, Ibañez A. Protocolo diagnóstico-terapéutico de la sepsis neonatal. *Bol Pediatr* 2006; 4 (SUPL 1) 125-134
13. Duke T neonatal pneumonia in developing countries. *Arch Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 2005; 90;211-219
14. Edmond K, Zaidi A. New approaches to preventing, diagnosing and treating neonatal sepsis. *PLoS Medicine* 2010; 7(3): e1000213

15. Ganatra HA, Stoll BJ, Zaidi AKM. International perspective on early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 2010; 37: 501-23.
16. Guías clínicas del departamento de neonatología. Hospital infantil de México Federico Gómez. 2011.
17. Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK, Manzonei P et al. Early and late onset sepsis in very low birth weight infant from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev* 2012; 88 Suppl2: S69-S74.
18. Jansen LA, Safavi A, Lin Y, MacNab YC, Skarsgard ED. Preclosure fluid resuscitation influences outcome in gastroschisis. *Am J perinatol.* 2012 Apr; 29(4): 307-12.
19. Khalid N. Haque Neonatal Sepsis in the Very Low Birth Weight Preterm Infants: Part 1: Review of Patho-physiology. *Journal of Medical Sciences* (2010); 3(1): 1-10
20. Khalid N. Haque Neonatal Sepsis in the Very Low Birth Weight Preterm Infants: Part 2: Review of Definition, Diagnosis and Management. *Journal of Medical Sciences* (2010); 3(1): 11-27
21. Kime T, Mohsini K, Nwankwo MU, Turner B. Central line "attention" is their best prevention. *Adv Neonatal Care* 2011 Aug;11(4): 242-8
22. Kylat RI, Ohlsson A. section of neonatology and Developmental biology, department of pediatrics, The University of Arizona, Tucson, USA. *Cochrane Database sys Rev.* 2012 Apr 18;4
23. Lawn JE, Cousens S, Zupan J. 4 million neonatal deaths: When? Where? Why? *Lancet* 2005; 365: 891-900.
24. López C, Rodríguez M, Valencia G, Adame B, Salinas E. Aislamiento bacteriológico en neonatos con datos clínicos de sepsis en un hospital pediátrico. *Rev Enf Infecc Pediatr* 2001; XIV(55): 78-84.
25. Macones GA, Cleary KL, et al. The timing of antibiotics at cesarean: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol* 2012 Apr; 29(4): 273-6
26. Mercer BM, Crouse DT, et al. The antibiotic treatment of PPROM study: systemic maternal and fetal markers and perinatal outcomes. *Am J obstet Gynecol.* 2012 Feb; 206 (2): 145 e1-9
27. Montalvo M. Tesis: Agentes etiológicos de sepsis neonatal en el HGZ no 71 IMSS Veracruz. 2011

28. Moorman JR, Delos JB, Flower AA, Cao H, Kovatchev BP, Richman BP, Lake De. Cardiovascular oscillations at the bedside: early diagnosis of neonatal sepsis using heart rate characteristics monitoring. *Physiol Meas* 2011 nov;32(11):1821-32
29. Nayeri F, Soheii H. Comparison of two regimens of ThG-CSF in neutropenic neonatal septicemia: a randomized clinical trial. *Acta Med Iran*. 2011;49(9):575-8
30. Oguz SS, Ergenekon E, Tümer O, Onal E, Türkilmez C, Atalay Y. A rare case of severe lactic acidosis in a preterm infant: lack of thiamine during total parenteral nutrition. *J Pediatr Endocrinol Metal* 2011;24(9-10):843-5
31. Pemán J, Cantán E, Linares Sicilia MJ, Roselló Em, Borrell N, Ruiz-Pérez de Pipaon MT, Guinea J, García J, Porras A et al. Epidemiology and antifungal susceptibility of bloodstream fungal isolates in pediatric patients: a spanish multicenter prospective survey. *J clin Microbiol*. 2011 Dec;49 (12):4158-63.
32. Polin RA. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2012 may; 129(5): 1006-15.
33. Raimondi F, Ferrara T, Maffucci R, Milite P, Del Buono D, Santoro P, Grimaldi LC. Neonatal sepsis: a difficult diagnostic challenge. *Clin Biochem*. 2011 may;44(7):463-4
34. Ramírez J, Pérez A. Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal nosocomial. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2009; 47 (5): 489-492
35. Ramírez M. Cartas al Editor. *Salud Pública de México*: 49 (6), 2007
36. Raynor LL, Saycerman JJ. Cytokine screening identifies NICU patients with Gramnegative bacteremia. *Pediatr re*. 2012 mar;71(3):261-6
37. Rao Sc, Srinivasjois R, Hagan R, Ahmed M. One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates. *Cochrane Databases Syst Rev* 2011 Nov 9;(11): CD005091
38. Rasigade JP, Raulin O, Picaud JC, Tellini C, Bes M, Grando J, Ben Said M, Claris O, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus capitis* with reduced vancomycin susceptibiliti causes later onset sepsis in intensive care neonates. *PLos One*. 2012;7(2): e31548.
39. Rodríguez M, Saltigeral P. Sepsis en el Recién Nacido. En: *Cuidados intensivos en el Paciente Pediátrico* Grave, Prado 2007
40. Ronnestad A, Abrahamsen T, Medbo S, Reigstad H, Lossius K, Kaaresen O, Engelund I, Irgens L, et al. Septicemia in the First Week of Life in a Norwegian National Cohort of Extremely Premature Infants. *PEDIATRICS* 115 (3) March 2005

41. Sardana V, Pandey A. Neonatal candidemia: a changing trend. *Indian J Pathol Microbiol.* 2012 Jan-Mar; 55(1): 132-3
42. Spiliopoulou A, Dimitriou G, Jelastopulu E, Giannakopoulou I, Anastassiou Ed, Christofidou M. Neonatal intensive care unit candidemia: epidemiology, risk factor, outcome, and critical review of published case series. *Mycopathologia.* 2012 Apr; 173(4):219-28
43. Stevens TP, Schulman J. Evidence-based approach to preventing central line-associated bloodstream infection in the NICU. *Acta Paediatr* 2012. Apr; 101(464):11-6
44. Rodríguez M, López C, Arredondo L, Gutiérrez P, Arredondo J, Gutiérrez P, Sánchez F. Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal en un hospital de tercer nivel de atención. *Salud Pública Mex* 2003; 45: 90-95
45. Srinivasan LHarris MC. New technologies for the rapid diagnosis of neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2012 Apr;24(2):165-71
46. Taheri PA, Eslamieh H. Is ceftizoxime an appropriate surrogate for amikacin in neonatal sepsis treatment? *Acta Med Iran.* 2011;49(8):499-503
47. Thaver D, Zaidi A. Burden of neonatal infections in developing countries. A review of evidence from community-based studies. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(1): S3-S9.
48. Tijerina C, Rodriguez I. Incidencia and risk factors associated within hospital neonatal sepsis. *Rev med Inst Seguro Soc.* 2011 Nov-Dec;49(6): 643-8
49. Tripathi n, Cotton CM et al. Antibiotic use and misuse in the neonatal intensive care unit. *Clin perinatol* 2012 mar;39(1):61-8, epub 2011 dec 29
50. Vasilcan G, Avasiloaiei A. procalcitonine-early marker of neonatal infection. *Rev Med Chir Med Nat Iasi.* 2011 Oct-Dec;115 (4): 1234-50
51. Villegas R, Muro R. Diagnóstico etiológico de sepsis neonatal basado en factores de riesgo e índices hematológicos. *Enfermedades infecciosas y microbiológicas.* 28 (2). Abril-junio 2008
52. Viswanathan R, Singh AK, Ghost C, Dasgupta S, Mukherjee S, Basu S. Profile of neonatal septicaemia at district level sick newborn care unit. *J health Popul nutr.* 2012 mar;30(1):41-8
53. Zaidi A, Huskins C, Thaver D, Bhutta ZA, Abbas Z, Goldmann DA. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. *Lancet* 2005;365:1175-88



Etiología de sepsis neonatal

IDENTIFICACION			
A	Número	No anotar	A
B	Apellidos	AP AM	B
C	Registro		C
D	Fecha de nacimiento	dd/mmm/aa	D
DEMOGRAFICOS			
E	Edad gestacional	Semanas completas	E
F	Peso al nacer	Gramos	F
G	Género	0: Femenino 1: Masculino 2: Ambigüedad	G
H	Edad al hemocultivo	Días	H
CULTIVOS			
I	Fecha de hemocultivo	dd/mmm/aa	I
J	Hemocultivo		J
K	Cultivo LCR		K
L	Urocultivo		L
M	Coprocultivo		M
N	Secreción bronquial		N
O	Herida quirúrgica		O
P	Catéter		P
DESENLACE			
Q	Clasificación	0: Temprana 1: Tardía (> 72 h)	Q
R	Adquisición	1: Intrauterina 2: Comunitaria 3: Nosocomial	R
S	Evolución	1: Mejoría 2: Defunción 3: Transferencia	S
T	Estancia	Días	T
	Observaciones		

ANEXO 2. VARIABLES DEL ESTUDIO

Variable	Definición operacional	Tipo	Medición
Edad gestacional	Tiempo desde el primer día de la última menstruación normal y el nacimiento.	Cuantitativa discreta en base 7 (semanas completas). Intervalar	Semanas completas.
Peso al nacer	El primer peso registrado	Cuantitativa continua Intervalar	Gramos
Género	Acorde a los genitales externos	Cualitativa Discreta	Masculino, Femenino Ambiguo
Edad al hemocultivo	Tiempo transcurrido del día de nacimiento a la fecha del hemocultivo	Cuantitativa discreta Intervalar	Días completos
Tipo de infección	Acorde al tiempo de inicio con punto de corte a las 72 horas.	Cualitativa nominal Discreta	Temprana Tardía
Tipo de adquisición de la sepsis neonatal	Acorde al sitio probable de infección	Cualitativa politómica Nominal Discreta	Intrauterina, comunitaria nosocomial