



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

SEPSIS NEONATAL EN MÉXICO. EL PROBLEMA,
SU EVOLUCIÓN.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DR. MARCO DI CASTRO AMARO

TUTOR:

DRA. MARÍA TERESA MURGUÍA PENICHE
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

ASESORES METODOLÓGICOS:

DR. RAFAEL LOZANO ASCENCIO, MTR. ALFONSO REYES



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F.

FEBRERO 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**SEPSIS NEONATAL EN MÉXICO. EL PROBLEMA,
SU EVOLUCIÓN.**

TUTOR DE TESIS

Dra. Ma. Teresa Murguía Peniche

Agradecimientos

A mis padres, y a Rafa, por darme siempre incondicionalmente su amor y las herramientas para ser un mejor hombre.

A la Dra. Teresa Murguía, por su confianza, y su invaluable apoyo para la realización de este trabajo.

A mi familia, porque en la distancia que ha exigido mi profesión, siempre han permanecido próximos.

A Leo, por su increíble apoyo fraternal, incluso en los peores momentos.

A los niños de México, y a los pacientes del Hospital Infantil de México, a quienes debo múltiples enseñanzas, alegrías, y el constante deseo de ser un mejor médico.

A mis amigos, quienes siempre me han ayudado a aterrizar, o a despegar.

Índice

1. Antecedentes	1
2. Planteamiento del Problema	10
3. Justificación	12
4. Objetivos	14
5. Material y Métodos	15
a. Definiciones	16
b. Fuentes de Datos	20
c. Indicadores	24
6. Resultados	25
7. Limitaciones	34
8. Discusión	35
9. Referencias	42

1. Antecedentes

La sepsis neonatal es una de las causas de morbilidad y mortalidad infantil con mayor importancia a nivel mundial. Se plantea como un problema de salud que año con año cobra miles vidas, produce múltiples secuelas discapacitantes, que juntos generan altos costos a los servicios de salud de diferentes países.

A escala mundial, entre 1960 y 1990 el riesgo de morir en menores de 5 años, se redujo a la mitad. Entre 1980 y 2000, la mortalidad posterior al primer mes de vida se redujo en un tercio, mientras que la tasa de mortalidad neonatal únicamente se redujo un cuarto. Es por ello que ahora se aprecia una mayor proporción de muertes infantiles en el periodo neonatal. Las estimaciones para el 2000 muestran que 38% de las muertes en menores de 5 años, ocurren en el primer mes de vida. A su vez, las muertes en la primera semana de vida cobran mayor proporción, viéndose un incremento desde 23% en 1980 a 28% en 2000 (aproximadamente 3 millones de muertes). En otras palabras, cada año, de 130 millones de nacimientos, 4 millones mueren en las primeras 4 semanas de vida (periodo neonatal)^{1,2}; de estas muertes, 99% se dan en países en vías de desarrollo³.

En la actualidad las principales causas de muertes neonatales son debidas a prematuridad (28%), infecciones severas (26%) y asfixia (23%)⁴, siendo las infecciones la principal causa de mortalidad en los países en vías de desarrollo.^{5,6}

En México, la tendencia del cambio es más acelerada que en el resto del mundo. La tasa de mortalidad de niños menores de 5 años se redujo de 64 a 23 por 1000 nacidos vivos en los últimos 30 años. La disminución ha sido constante, con la excepción de un incremento repentino en la tasa de mortalidad en 1989-90 como resultado de un brote de sarampión. Durante el periodo, la tasa media de disminución fue del 1,6% por año. Al igual que en otros países, un descenso un poco más rápido de las tasas se observó en

niños menores de 5 años (64,2%) que en los lactantes (63,1%) y neonatos (55,2%)⁷.

La transición de la mortalidad infantil en las edades y en las causas de muerte también es una consecuencia del constante descenso de la mortalidad infantil. Mientras que en 1980 el 43% de las muertes en menores de un año ocurría en el periodo neonatal, en 2006 su participación se incrementa a 63%. Hace 30 años sólo el Distrito Federal presentaba una proporción mayor de muertes neonatales y en la actualidad en todas las entidades federativas las defunciones neonatales superan en proporción a las del periodo posneonatal.⁸ Lo mismo sucede con las causas de muerte, durante el periodo neonatal. En México la prematuridad ha aumentado de manera importante y ocupa 38% de las defunciones, mientras que las infecciones 16% y la asfixia 15%.⁹

Las infecciones neonatales se pueden adquirir a través de la exposición de microbios que colonizan el tracto genital materno (transmisión vertical) o bien a través de la exposición a prácticas de cuidado o ambiente no higiénicos, ya sea en la comunidad o bien en ambiente nosocomial.^{10,11,12}

La infección a partir de la madre (vía vertical) se puede obtener transplacentariamente, al momento del parto, o bien en el periodo postnatal.

En el periodo postnatal la infección se puede deber a fuentes ambientales como son el personal laborando en el cunero, equipo de apoyo respiratorio, lavabos, nutriciones parenterales contaminadas o a través de medicamentos contaminados, así como de incubadoras (infecciones de origen nosocomial, vía horizontal).¹³

Se han asociado múltiples complicaciones obstétricas a un riesgo elevado de infección en el neonato, siendo las más significantes: inicio prematuro del trabajo de parto, ruptura prematura de membranas, corioamnioítis y fiebre materna.^{14,15,16} Así mismo, hay factores que incrementan el riesgo de infección neonatal, propios del huésped, siendo el de mayor importancia el bajo peso al nacer y la prematuridad.^{17,18}

La patogénesis de la predilección neonatal a infecciones es multifactorial. En lo que se refiere al neonato como huésped, se incluyen deficiencias en múltiples ramas del sistema inmune. Se han mostrado presentes en neonatos un sistema retículo-endotelial deficiente, una pobre inmunidad humoral manifestada como niveles bajos de factores del complemento así como de inmunoglobulinas, y actividades celulares y fagocíticas limitadas lo cual los predispone a dichas infecciones.¹⁹ Asimismo, se ha documentado mayor inmunodeficiencia en neonatos con bajo peso al nacer, conllevando así una comorbilidad asociada^{20,21}.

Las infecciones manifestadas en la primera semana de vida son generalmente el resultado de la exposición a microorganismos de origen materno, y las de aparición posterior pueden tener una fuente materna o bien ambiental.²² Las diferencias en las prácticas de cuidado neonatales tiene un impacto en estas tasas, ya que hospitales con políticas de egresos tempranos podrían exponer a los neonatos a infecciones comunitarias, y aquellos con políticas de egreso tardío, a infecciones nosocomiales.²³

A la Sepsis Neonatal se le define como un síndrome clínico caracterizado por respuesta inflamatoria sistémica, acompañado de bacteriemia en el primer mes de vida.²⁴ Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y pueden corresponder a otras patologías observadas en la etapa neonatal, principalmente en prematuros, por lo que es primordial un interrogatorio muy completo, un examen físico cuidadoso y apoyarse en estudios de laboratorio para estructurar de manera adecuada el diagnóstico, el cual se confirma al aislar un microorganismo patógeno en sangre.^{25,26}

El ambiente fetal dentro de las membranas amnióticas es generalmente estéril, hasta que se da la ruptura de éstas al inicio del trabajo de parto. Posterior a la ruptura de membranas, el neonato es colonizado por microorganismos provenientes del tracto genital materno o canal del parto. Son múltiples los microbios asociados, pero los patógenos se delimitan en algunos cuantos.²⁷

Todo neonato es colonizado con flora normal que prolifera en la superficie cutánea y en mucosas dentro de los primeros días de vida. Dichos organismos incluyen estreptococos alfa-hemolíticos, y estafilococos coagulasa-negativos en el tracto respiratorio superior y región umbilical; y a *lactobacilos*, anaerobios y *E.coli* en el tracto gastrointestinal. Los factores que determinan la colonización normal del neonato son la flora materna presente al nacimiento, el método de alimentación, contacto con personal de cunero y con miembros de la familia, y el ambiente del cunero en el cual se halla.²⁸ La bacteriemia subsecuente a la colonización puede ocurrir por múltiples rutas, incluyendo extensión directa de superficies mucosas colonizadas, a través de una pérdida de continuidad en las barreras de la piel, aspiración de líquido amniótico infectado o bien de secreciones vaginales, y extensión directa a través de tejido umbilical desvitalizado²⁹.

Los prematuros son más vulnerables ya que presentan una inmadurez del sistema inmunológico, así como una inmadurez propia de las barreras naturales contra la infección (piel, mucosa gástrica, motilidad y acidez gástrica e integridad y madurez de la mucosa intestinal). Así mismo, en dichos pacientes, es mayor el riesgo de internamientos prolongados en unidades de cuidados intensivos neonatales, lo cual aumenta la exposición a gérmenes asociados a infecciones nosocomiales.³⁰

A partir de la infección, existe un variado espectro de manifestaciones clínicas, que van desde síntomas mínimos, hasta choque y muerte por sepsis. Los signos presentes en infecciones neonatales tempranas pueden ser sutiles y no específicos. Se puede presentar letargo, o irritabilidad, hipo o hipertermia, hipo o hiperglicemia, taquipnea, disnea o cianosis, intolerancia a la alimentación, emesis, y apnea. Estos neonatos pueden hallarse muy comprometidos, con insuficiencia respiratoria, choque, y coagulación intravascular diseminada, aunque existen casos en los que se documenta un germen patógeno en sangre con mínimas manifestaciones clínicas, o bien, asintomático.^{31,32}

A su vez, se ha subdividido por el tiempo de aparición, por múltiples autores, en dos subtipos: Sepsis Neonatal Temprana, y Sepsis Neonatal Tardía. Algunos autores consideran un tercer tipo, el de aparición Muy Tardía³³. La primera división en los dos principales rubros tiene implicaciones de diferencias epidemiológicas importantes, demostradas en múltiples cohortes y nacimientos, (casos) estudiados, ya que existen diferencias en cuanto a vías de infección y gérmenes causales, con la consecuente diferencia en manejo y tratamiento.

Tradicionalmente, de acuerdo al escrito de Klein³⁴, la diferencia en el proceso mórbido de acuerdo al tiempo (días) de aparición, se debe a diferentes factores asociados de riesgo. Del mismo modo, se han documentado en múltiples trabajos diferencias en los agentes causales, siendo muy variables los principales microorganismos implicados en ambos tipos de sepsis, de acuerdo a la región geográfica, y al momento de realización del estudio.

Sepsis Neonatal Temprana

La sepsis neonatal temprana aparece en los primeros días de vida, es rápidamente progresiva, y tiene un involucro multiorgánico.³⁵ Se han manejado diversos puntos de corte para la delimitación temporal de este proceso mórbido, variando desde documentación del proceso séptico en las primeras 48 horas de vida hasta la primera semana de vida. Algunos autores han hecho el punto de corte en las primeras 72 horas de vida³⁶, pero e puede extender hasta los primeros 6 días de vida.³⁷

Se asocia principalmente con complicaciones obstétricas como ruptura prematura de membranas, parto pretérmino, corioamnioítis y fiebre puerperal. La mayoría de los neonatos afectados son de bajo peso al nacer, y generalmente se infectan con gérmenes al paso por el canal del parto.^{38,39,40}

Los principales factores de riesgo asociados a la adquisición de sepsis temprana son bajo peso al nacer, sexo masculino, preclampsia, hipoxia perinatal, ruptura prolongada de membranas amnióticas, fiebre materna, corioamnioitis y prematuridad. En estudios de la red neonatal del NIHCD

(National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network) se asociaron menores edades de gestación con un incremento en el riesgo de desarrollo de sepsis neonatal temprana.^{41,42,43}

En base a la historia materna, se ha visto en Estados Unidos, que con mayor seguimiento prenatal, se disminuye el riesgo de sepsis neonatal temprana. Del mismo modo, se ha observado que se incrementa el riesgo en casos de ruptura prematura de membranas (RPM), proporcionalmente con el tiempo de la ruptura. Se ha visto que el riesgo por esta causa es cuatro veces mayor si la RPM es igual o mayor a 24 horas de evolución, que si es menor de 6 horas.⁴⁴ Así mismo, existe un riesgo mayor en nacimientos vía vaginal.⁴⁵

Los microorganismos responsables por este proceso son predominantemente especies de *Streptococo* del grupo B, y *Escherichia coli*. Sin embargo, *Listeria monocytogenes*, especies de *Enterococos* y *Staphylococcus aureus* también se han demostrado como gérmenes patógenos que pueden causar sepsis neonatal temprana.⁴⁶

En un estudio retrospectivo, de 53,637 nacimientos en un periodo de 10 años, se reportó una incidencia de 1.7 casos por 1000 RNV, para sepsis de inicio en menos de 48 horas de vida.⁴⁷ El riesgo de contraer sepsis en el periodo neonatal se incrementa inversamente a la edad de gestación o peso al nacer, siendo mayor el riesgo en neonatos de bajo peso y prematuros.^{48,49}

En un estudio multicéntrico realizado en neonatos de muy bajo peso al nacer, en Estados Unidos, se halló una incidencia en dicha población de sepsis neonatal temprana de 19 casos por cada 1000 RNV, es decir 1.9%, en niños pesando de 401 a 1500gr. Aunque se manejó que la incidencia varía dependiendo del centro de estudio y fue del 13 al 27 por cada 1000 RN. En dicho estudio, la mayoría (57%) de las infecciones de inicio temprano se debieron a bacterias Gram-positivas. El *Streptococo* del grupo B fue el patógeno más común en las infecciones tempranas (31% de todas las infecciones), seguido por *E.coli* (con 16%).⁵⁰

Sin embargo, en múltiples estudios, realizados principalmente en países en vías de desarrollo, se ha documentado una mayor prevalencia de bacterias Gram-negativas como gérmenes causales de este tipo de sepsis. De hecho, *Klebsiella pneumoniae* es el germen patógeno más común en los cultivos de neonatos sépticos, siendo responsable de 16 a 28% de los casos de sepsis con cultivo documentado en diferentes regiones del mundo.⁵¹ Sin embargo, en otras regiones, como América Latina, se han documentado altas tasas de infecciones por gérmenes coagulasa-negativos. No se ha logrado dilucidar si esto es debido al mayor manejo de estos pacientes en el tercer nivel de atención o bien por contaminación de los cultivos.⁵²

Las altas tasas de bacteriemias por bacilos Gram-negativos y *S. aureus* son observadas en infecciones neonatales de inicio temprano, haciendo sospechar que la mayoría de las infecciones presentes en niños nacidos en hospitales son de origen nosocomial.

Casi la mitad de los gérmenes causales en las regiones en vías de desarrollo son por gérmenes Gram-negativos como *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* y *Acinetobacter*. Sin embargo, las infecciones por *Staphylococcus aureus* siguen siendo de gran importancia en los países en vías de desarrollo, siendo éste el germen responsable de 8 a 22% de los aislamientos en sangre de diferentes regiones⁵³. Éste germen se halla principalmente en las manos del personal de salud. La mortalidad documentada por sepsis neonatal temprana oscila entre 5 al 50%, de acuerdo a la región estudiada.

Sepsis Neonatal Tardía

Se ha denominado así al proceso séptico documentado posterior a 48 horas de vida, prolongándose este periodo hasta 7 días, de acuerdo al autor consultado. Jia-Horng Jiang describe a la sepsis neonatal tardía que ocurre después de la primera semana de vida, como un proceso menos grave que la temprana, y con menor asociación con complicaciones obstétricas.⁵⁴

Está documentado que los gérmenes patógenos pueden haberse adquirido en el canal del parto, pero también se obtienen del contacto con portadores humanos, después del parto o bien a través de equipo y materiales contaminados. En varios estudios se ha demostrado que los recién nacidos de bajo peso al nacer, y prematuros, comúnmente requieren de un manejo más agresivo, con mayores estancias intrahospitalarias e invasión a través de catéteres o ventilación mecánica. La sepsis de inicio tardío se ha asociado con dichas intervenciones. Se considera que ésta última tiene una menor mortalidad que la de inicio temprano, sin embargo, los neonatos con muy bajo peso al nacer, tienen un mayor riesgo de sepsis nosocomial.

La incidencia de sepsis en las unidades de cuidados intensivos neonatales varía de 5 a 30 por cada 100 pacientes⁵⁵. En un estudio realizado en el Memorial Hospital de Taipei, donde se revisaron casos en un periodo de 10 años, se observó que de 249 episodios de sepsis documentados en 194 pacientes, 240 ocurrieron en población con al menos 48 horas de estancia, por lo tanto, 96.4% de las mismas fueron clasificadas como infecciones nosocomiales. Así mismo, se describió una mayor frecuencia en neonatos con muy bajo peso al nacer (60.8%), e infantes prematuros (83%). En dicho estudio, las manifestaciones más frecuentes fueron fiebre, bradicardia, cianosis, letargo, distrés respiratorio y apnea y se concluyó que la sepsis de inicio tardío es más común en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), y ocurre principalmente en prematuros y de muy bajo peso al nacer.⁵⁶

En otro estudio del NICHD, se documentó que en una población selecta de neonatos con muy bajo peso al nacer, 16% de ellos desarrollaron sepsis neonatal tardía. Así mismo, más muertes se atribuyeron a procesos infecciosos, de acuerdo a mayor edad postnatal. En dicho estudio también se determinaron los gérmenes patógenos de acuerdo a su prevalencia en el proceso séptico, siendo los gérmenes Gram-positivos los de mayor prevalencia, con un 70.2% de frecuencia, y siendo Estafilococos coagulasa-negativos los de mayor incidencia (47.9%), seguidos por los Gram-negativos (17.6%) con mayor incidencia de infección por *E.coli* (4.9%). Las infecciones

micóticas solamente generaron 12.2% de las infecciones documentadas en el grupo de sepsis neonatal tardía.⁵⁷

En el mismo estudio, se observó que en las infecciones por gérmenes Gram-negativos, la mortalidad era mayor (36.2%), contra 11.2% en las originadas por gérmenes Gram-positivos, y las originadas por hongos (31.8%).

Es variable el espectro de gérmenes causales responsables del proceso, y en diferentes estudios, en diferentes países se han asociado diferentes bacterias a los procesos sépticos del neonato, sin embargo, una generalización para los países de medianos ingresos permite establecer que en la sepsis neonatal temprana son principalmente las bacterias Gram-negativas, provenientes del tacto genital materno las responsables, y en la sepsis neonatal tardía cobran mayor relevancia comensales como son múltiples bacterias Gram-positivas, las cuales presentan, *per-se*, menor riesgo de mortalidad.

2. Planteamiento del problema

Las bacterias causales de sepsis neonatal varían geográficamente. La etiología bacteriana también varía de acuerdo a tiempo de instalación de sepsis, asociándose gérmenes gram-negativos a sepsis neonatal de inicio temprano, y gérmenes gram-positivos a sepsis neonatal de inicio tardío.

En los países industrializados, se han estudiado grandes grupos a través de cohortes e incluso se han generado múltiples estudios multicéntricos. En estos estudios de varios años de duración, se efectúa la recopilación de datos para tener una mejor comprensión del problema y estructurar mejores políticas de salud, así como guías de tratamiento.

Es en base a los resultados de estos estudios epidemiológicos, es que se ha podido establecer la relación de sepsis neonatal con bajo peso al nacer, así como con los factores de riesgo asociados de acuerdo al momento de aparición.

Así mismo, gracias a estudios epidemiológicos, documentados con cultivos y antibiogramas, se ha podido mostrar las tendencias de infección de acuerdo a gérmenes causales, y con respecto a sus antibiogramas (sensibilidades y resistencias a antibióticos), establecer pautas para un tratamiento antimicrobiano adecuado.

Es gracias a estos estudios también, que se ha demostrado la aparición de cepas multirresistentes, que han conllevado a cambios en la selección de la antibioticoterapia empírica, en muchos casos, con la finalidad de disminuir la mortalidad en la UCIN, dado la rápida progresión de la enfermedad.

Sin embargo, en México son pocos los estudios que permitan establecer un panorama de este gran problema de salud. Es por ello que se deben realizar

estudios exploratorios en bases secundarias. Es decir, se puede realizar una estimación a partir de los registros hospitalarios e información obtenida de los registros de defunciones y de nacimientos, sin embargo, aunque dichos registros cuentan con rubros específicos que permiten establecer con certeza la magnitud del problema en el país, presentan sesgos por insuficiente cobertura.

Uno de los tantos defectos de los registros administrativos es que no se puede avanzar demasiado en el nivel de detalle o en algunas asociaciones entre variables, por ejemplo, si se trata de analizar la calidad de los registros en cuanto al tipo de bacteria asociada al proceso infeccioso los registros arrojan cifras frustrantes.

Otro problema de los registros administrativos resulta al tratar de averiguar la prevalencia de bajo peso al nacer en relación con la edad gestacional de los nacimientos ocurridos a nivel institucional (sector público). Estas variables se reportan por separado y solo accediendo a las bases de datos institucionales se puede conocer con más detalle. El problema es aun más difícil de resolver cuando el interés se ubica en buscar la asociación entre estas variables con las complicaciones o causas por las que los niños desafortunadamente fallecen. Tanto el formato de registro de los egresos, como los tabulados que se publican no dan cuenta del seguimiento de cada uno de los pacientes.

No obstante las limitaciones de las fuentes de información en México, se consideró conveniente realizar este tipo de análisis pues permiten ir avanzando en el conocimiento de la magnitud del problema en el país.

3. Justificación

Pese a los avances en la reducción de la mortalidad infantil en los países en vías de desarrollo, ha sido mínimo el cambio en la sobrevivencia neonatal. Las tasas de mortalidad neonatal alcanzan 40-50 por 1000 NV en muchas de las regiones más pobres del mundo⁵⁸.

El peso al nacer es considerado como el determinante más importante de las probabilidades de un neonato de experimentar un crecimiento y desarrollo saludables (WHO 1996)^{59,60}. En múltiples estudios de cohorte, el riesgo de sepsis neonatal es mayor para pacientes prematuros, o de bajo peso al nacer, mientras que mortalidad por sepsis es mayor en el grupo de bajo peso al nacer.

La sepsis de inicio tardío se relaciona principalmente con procedimientos de diagnóstico invasivos o tratamiento durante el periodo de hospitalización. En un estudio realizado en El Instituto Nacional de Pediatría, un hospital de tercer nivel, la sepsis neonatal ocupó la cuarta causa de morbilidad entre los neonatos hospitalizados en la institución, y el tercer lugar como causa básica de muerte. En otro estudio, realizado en el CMN 20 de Noviembre, se comenta que las áreas de mayor riesgo para el desarrollo de infecciones nosocomiales son las unidades de cuidados intensivos pediátricos y neonatales, documentándose una incidencia de entre 3.8 y 26.1 por cada 100 egresos. Del mismo modo, se comenta que la información en México es aislada y está limitada a hospitales de tercer nivel⁶¹, como el Hospital Infantil de México, en donde se refieren tasas de 8.8 a 10 por cada 100 egresos; el Instituto Nacional de Pediatría, con 9.7, y el Hospital Pediátrico del Instituto Mexicano del Seguro Social, con 9.1.

En México no hay registros que permitan dilucidar adecuadamente las incidencias de cada uno de los tipos de sepsis neonatal, definir cuantos casos son de origen nosocomial, ni tampoco determinar los agentes causales.

Debido a que en nuestro país, como en muchos otros en vías de desarrollo, la mortalidad por sepsis neonatal, así como por infecciones es muy alta en dicho periodo vital, es por ello que se decide en este estudio ecológico plantear un primer acercamiento, a través de la estimación de la incidencia, así como de tasas de mortalidad neonatal en los últimos 30 años.

4. Objetivos

A partir de un estudio de tipo ecológico, contribuir con un mayor conocimiento sobre la magnitud del problema de la sepsis neonatal en México.

Identificar las mejores fuentes de información accesibles, así como sus alcances y limitaciones

Definir una estrategia de medición y realizar las medidas más convenientes.

Estimación de incidencia de Sepsis Neonatal y su tasa de mortalidad en los últimos 30 años.

Estimación porcentual de nacimientos con Bajo Peso al Nacer y Prematurez.

5. Material y Métodos

Como se mencionó en párrafos anteriores se trata de un estudio exploratorio inicial. Este abordaje no pretende resolver asociaciones causales que se identifican en la historia natural de la enfermedad sino contribuir con un mayor conocimiento sobre la magnitud del problema en México, identificar las mejores fuentes de información y definir una estrategia de medición. De probar su utilidad esta estrategia se puede reproducir a nivel estatal, regional o incluso municipal.

En epidemiología se conocen estos estudios como Ecológicos. Rothman⁶² los define como “aquellos en los cuales la unidad de análisis corresponde a poblaciones o comunidades geográficamente bien delimitadas. En ellos es posible analizar la frecuencia de la enfermedad o problema de salud en una perspectiva colectivo-espacial muy bien definida.” Dentro de este tipo de estudios Borja-Aburto identifica cuatro diferentes diseños: Exploratorios, Grupos múltiples, Series de tiempo y Mixtos; considerando que “...mediante los estudios exploratorios se busca estudiar la existencia de asociaciones entre variables, sostenidas *a priori* por un fundamento teórico. Se comparan indicadores de daño en diferentes periodos de tiempo en una misma región geográfica o bien indicadores de daño de variadas regiones en un mismo periodo”.⁶³

Los estudios ecológicos se prestan para el seguimiento de problemas de salud que son objetos de vigilancia epidemiológica y para los que se cuente con información sobre exposición o riesgo. Por cierto, son de gran utilidad para la evaluación de intervenciones que tienen elevada cobertura poblacional, como son: estrategias de promoción de la salud, intervenciones específicas de control ambiental, etc. En el esquema general de análisis en estudios ecológicos dos variables "ecológicas" son relacionadas estudiando su asociación. Gráficamente, estos estudios se presentan con diagramas de correlación a los que se suman análisis de regresión, puesto que los datos suelen corresponder a variables continuas o discretas. Las tasas o frecuencias

de la enfermedad corresponderán a la(s) variable(s) dependiente(s) en el estudio.

Por ejemplo, el estudio de los diferentes indicadores que dan cuenta de la magnitud de la Sepsis Neonatal a nivel nacional, requiere de cuantificar la magnitud del problema a partir de conocer su incidencia o letalidad, sus variaciones en el tiempo o sus distribución por grupo de edad. Para tal efecto se establecen las definiciones necesarias, es decir, las que se van a medir, se seleccionan las fuentes de información pertinente y se establece la métrica a emplear.

Definiciones

Sepsis Neonatal

Según la Clasificación Internacional de Enfermedades en su Décima Revisión (CIE 10)⁶⁴ la “*Sepsis Bacteriana del Recién Nacido*” que incluye la septicemia congénita se ubica en el código P36 el cual se subdivide en:

P36.0 Sepsis del recién nacido debida a estreptococo B

P36.1 Sepsis del recién nacido debida a estreptococo de otro grupo y el no especificado

P36.2 Sepsis del recién nacido debida a *Staphylococcus aureus*

P36.3 Sepsis del recién nacido debida a estafilococo de otra especie y la no especificada

P36.4 Sepsis del recién nacido debida a *Escherichia coli*

P36.5 Sepsis del recién nacido debida a anaerobios

P36.8 Sepsis del recién nacido debida a otras bacterias

P36.9 Sepsis bacteriana del recién nacido, no especificada

Es muy importante señalar que para que estos diagnósticos se escriban tanto en los expedientes médicos como en el certificado de defunción cuando esta fue una causa de la enfermedad que llevó a la muerte, se requiere de estudios de laboratorio y gabinete que lo confirmen. Cuando no se conoce el agente

patógeno pero se tiene la certeza clínica del diagnóstico, por lo regular el código que el codificador emplea es el P36.9. Sin embargo para fines de este estudio se usó una definición genérica y no por tipo de bacteria.

Edad de la muerte:

Periodo neonatal: el periodo neonatal comienza en el nacimiento y termina a los 28 días completos después del nacimiento. Las muertes sucedidas en este periodo pueden subdividirse en:

- a) Neonatal temprano o precoces, cuando suceden en la primera semana de vida, es decir, del día 0 al 6 (siete primeros días de vida).
- b) Neonatal Tardío, que ocurren entre los días 7 y 28 de vida.

Periodo Posneonatal: comienza en el primer mes de vida y termina a los 364 días completos después del nacimiento.

La suma de las muertes del periodo neonatal y posneonatal constituyen las muertes infantiles o de menores de un año.

Periodo preescolar: Se considera a partir del año de vida y hasta lo cinco años. Si se suman las muertes infantiles a las muertes preescolares se obtienen las muertes en la infancia que también se conocen como “muertes en menores de 5 años”.

Nacido Vivo.

Nacido vivo es el producto de la concepción que fue expulsado o extraído completo del cuerpo de la madre, independientemente de la duración del embarazo y que, después de esta separación, respira o manifiesta cualquier otro signo de vida, tal como la palpitación del corazón, pulsación del cordón umbilical o contracción efectiva de algún músculo sometido a la acción de la voluntad, haya sido o no cortado el cordón umbilical y esté o no adherido a la placenta.

Peso al Nacer

El peso al nacer se refiere al peso de un menor inmediatamente después de su nacimiento. Se sabe que en la medida que pasa el tiempo el peso del recién nacido varía, disminuyendo en los primeros días de vida, y recuperándose el peso al nacer alrededor del día 10 a 14 de vida. Para realizar la medición del peso la Norma Oficial Mexicana (NOM-007-SSA2-1993) para la Atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido. Criterios y procedimientos para la prestación del servicio ⁽⁶⁵⁾ establece en su numeral 5.6.2 que "...toda unidad médica con atención obstétrica deberá tener normados procedimientos para la atención del recién nacido que incluyan reanimación, manejo del cordón umbilical, prevención de cuadros hemorrágicos con el empleo de vitamina K 1 mg. intramuscular y la prevención de la oftalmía purulenta, examen físico y de antropometría (peso, longitud y perímetro cefálico), tablas para la valoración de Apgar del APENDICE B (Normativo), así como para valorar la edad de gestación, madurez física y madurez neuromuscular de acuerdo con el APENDICE C (Método de Capurro para evaluar edad de gestación). ..."

Si se clasifican a los recién nacidos solo por el peso al nacer se identifican los siguientes estratos:

500-999 g.	Extremadamente bajo peso al nacer
1000-1499 g.	Muy bajo peso al nacer
1500-2499 g.	Bajo peso al nacer
2500- 3900g.	Peso aceptable
4000 g. y más	Peso elevado al nacer

Edad de Gestación

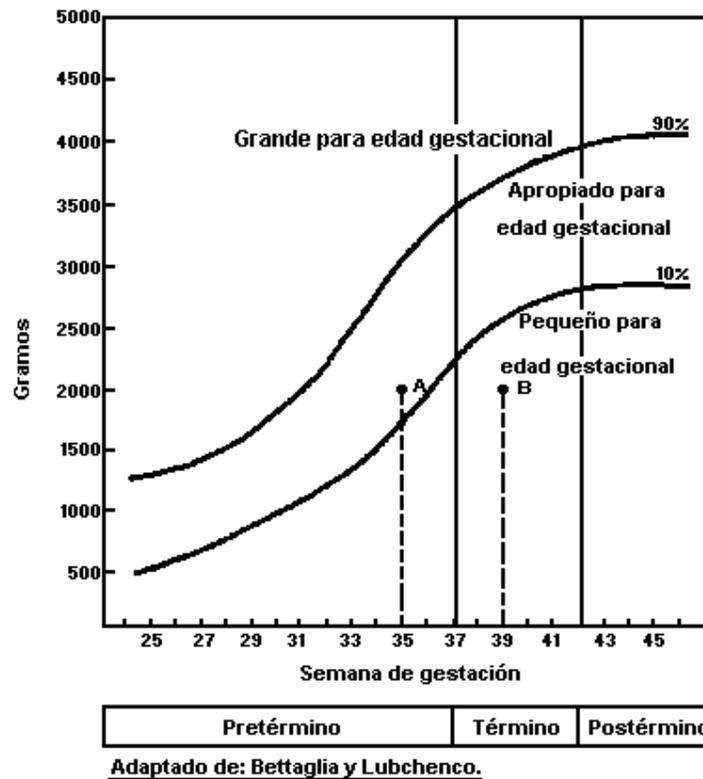
La edad de gestación es el tiempo medido en semanas desde el primer día del último ciclo menstrual de la mujer hasta la fecha actual. Un embarazo normal puede ir desde 38 a 41.6 semanas y a los que nacen en ese periodo se les denomina a término. Los bebés nacidos antes de la semana 37 se consideran pretérmino y a partir de la semana 42 se consideran posttérmino. En ocasiones se añade un estrato más que incluye a los nacidos antes de la semana 28 a los cuales se les define como inmaduros.

Debido a que el peso al nacer tiene correlación directa con la edad de gestación a la que el neonato nació, se establece el criterio de medirlo de manera conjunta. Un bebé que haya nacido dentro del rango normal de peso para su edad de gestación se conoce como *apropiado para la edad de gestación* (AEG), mientras que los que nacen por encima o por debajo del límite definido para su edad de gestación han sido expuestos a un desarrollo fetal que les predispone a complicaciones para su salud como para la de su madre. Siguiendo la conjunción de la edad de gestación y el peso al nacer, se pueden clasificar los recién nacidos en:

- Grande para la edad de gestación: el peso está por encima del percentil 90 de edad de gestación
- Macrosómico: el peso está por encima de un límite definido en cualquier edad de gestación
- Apropiado para la edad de gestación: peso al nacer normal
- Pequeño para la edad de gestación: el peso está por debajo del percentil 10 de edad de gestación
- Bajo peso al nacer: el peso está por debajo de un límite definido en cualquier edad de gestación.

En el siguiente cuadro se presenta el diagrama donde se explica la relación.

CRECIMIENTO Y DESARROLLO INTRAUTERINOS



En términos de investigación lo ideal es usar la clasificación que combine el peso al nacer y la edad de gestación, es decir los que están por debajo del percentil 10 según la edad de gestación, sin embargo cuando se trabaja con registros administrativos y fuentes secundarias esta fineza no es posible y desafortunadamente se tiene que recurrir a definiciones más gruesas.

Fuentes de Datos

Bases de Datos de Defunciones

Para medir la mortalidad por Sepsis bacteriana neonatal la fuente de información que se debe emplear son las bases de datos de los certificados de defunción que año con año compilan la Secretaría de Salud y el INEGI. Por ley, cada defunción en México debe ser certificada por un médico o por personal autorizado por las autoridades sanitarias. Este certificado es producido y distribuido por la Secretaría de Salud y una vez expedido permite a

los familiares obtener el acta de defunción en las oficinas del Registro Civil para poder inhumar el cadáver del familiar que falleció en un cementerio. Al otorgar el acta de defunción a los familiares, el Registro Civil retiene el certificado de defunción cuyo propósito central en ese momento es que sus contenidos sean incorporados a las estadísticas de defunciones en el país. Para cumplir con esa atribución, personal del INEGI acude periódicamente a las oficinas a recoger la primera copia del certificado ya que la normatividad establece que el original se entregará a las autoridades sanitarias quienes, a su vez, utilizarán esta información para fines de vigilancia epidemiológica.

Siendo este el sistema de alimentación de las estadísticas es muy posible que existan dos fenómenos que expliquen por qué en México existe un subregistro de las defunciones:

- que no se certifiquen las defunciones, lo cual impide integrar esa defunción a las estadísticas,
- que se certifiquen pero que los familiares no registren la defunción en la oficina del registro civil, y ellos retengan el certificado de defunción, por lo que tampoco se sumaría a la base de datos.

Si no se corrige el subregistro, los resultados obtenidos incluyen un sesgo pues no se conoce la causa de muerte de los casos omitidos. Por tratarse de un asunto ajeno al alcance de este estudio, se presenta el análisis empleado las cifras crudas sin corrección del subregistro.

Se puede acceder a estas bases a través del portal de la Secretaría de Salud⁶⁶ usando las bases de datos en formato de cubo dinámico en donde las defunciones en México se pueden estudiar desde 1979 a 2007. Esta base de datos incluye variables para estudiar la edad en la que ocurrió la muerte que puede ser medida en horas, días, meses y años; la causa básica de muerte, clasificada con códigos de la CIE, el lugar de defunción, la entidad federativa, etc.

Boletín de información Estadística, Secretaría de Salud⁶⁷

Esta fuente de datos permite identificar para todas las instituciones del sector público las estadísticas de diversos aspectos de interés a la salud pública. En particular el Vol. III “*Servicios Otorgados y Programas Sustantivos*” ofrece información entre otros temas sobre los nacimientos que ocurrieron en esas instituciones, clasifica los nacimientos en categorías relacionadas con el peso (bajo peso y peso adecuado) y con la edad de gestación (Pretérmino < 37 semanas de gestación, A término 38-41 semanas, Postérmino 42 o más semanas). Para fines de este estudio se analizaron los boletines de 2000 a 2007.

Al usar esta información debe considerarse que existen sesgos de selección pues solo incluye nacimientos que sucedieron en las instituciones del sector público pero no las que ocurrieron en el sector privado o en el hogar. Se estima que alrededor de 20% de nacimientos suceden en unidades médicas privadas y 8% fuera de las unidades médicas, es decir en los hogares de las mujeres. También existen sesgos en la forma en que se clasifican los indicadores. Son mediciones muy gruesas que impiden el empleo de escalas continuas, sin embargo, en contraste, permiten seguir explorando el fenómeno en México.

Registro de Egresos Hospitalarios de la Secretaria de Salud⁶⁸

A diferencia del Boletín de Información Estadística que presenta tabulados con datos agregados, los registros de egresos hospitalarios son registros individuales que permiten un análisis más fino de la información. Esta base se presenta en el formato de cubos dinámicos y permite estudiar las siguientes variables en los nacimientos: Peso al nacer (escala continua en gramos), edad gestacional (en semanas), si la causa de egreso fue hospitalización, alta con la madre o defunción. Si el parto fue vaginal, cesárea, o si hubo empleo de fórceps. Desafortunadamente esta base no permite seguir a los niños hospitalizados pues como se trata de una base de egresos, se identifica como un nuevo ingreso y egreso al hospital.

Por otro lado se puede estudiar cada egreso según la afección principal (usando códigos de CIE), edad (dividido en neonatal temprana, neonatal tardía y posneonatal en menores de un año), sexo, duración de la estancia hospitalaria. Es importante mencionar que en promedio se registran 850 mil nacimientos en la Secretaría de Salud lo que representa alrededor de 43% del total de nacimientos del país, pero cuya población usuaria no es representativa del nivel nacional, aunque su cobertura si lo es.

Registro de Egresos Hospitalarios del Sector Salud⁶⁹

Esta base es una versión simplificada de los egresos hospitalarios de la Secretaría de Salud pero incluye a todas las instituciones del sector público, a saber: IMSS, ISSSTE, IMSS Oportunidades y los servicios médicos de PEMEX, de la Secretaría de la Defensa y de la Secretaría de Marina. Al igual que la otra base de datos, se puede estudiar cada egreso según la afección principal (usando códigos de CIE), edad (sin dividir los menores de un año), sexo, duración de la estancia hospitalaria.

En este caso se mantienen los sesgos de selección y de calidad de los datos. Sin embargo, se considera que es una fuente que puede ayudar a medir la incidencia y letalidad del padecimiento en cuestión.

Estimaciones de Nacidos Vivos de CONAPO⁷⁰

Con el fin de calcular la tasa de mortalidad se emplearon las estimaciones realizadas por el Consejo Nacional de Población sobre los nacimientos. Esta fuente corrige los problemas de subregistro y registro extemporáneo que presenta el sistema de estadísticas vitales que se basa en las actas de nacimiento que otorga el registro civil en nuestro país.

Indicadores

Mortalidad: se calcula al dividir a las defunciones de una causa determinada sobre la población al riesgo de morir por esa causa, en el mismo periodo y lugar. En este estudio se calculó la tasa de mortalidad neonatal temprana y tardía. Se define como neonatal temprana aquellas defunciones que sucedieron durante la primera semana de vida, es decir menos de 7 días. Por su parte la neonatal tardía se refiere a las defunciones que sucedieron entre los 7 y los 28 días de vida. La población en riesgo de morir por estas causas son los recién nacidos.

Incidencia: se calcula al dividir los casos nuevos de una enfermedad determinada sobre la población al riesgo de enfermar por esa causa, en el mismo periodo y lugar. En este estudio se consideran casos nuevos los egresos hospitalarios y la población al riesgo los nacidos vivos.

Letalidad: Es la razón entre las defunciones y los casos de una determinada enfermedad.

$$\text{Mortalidad neonatal temprana} = \frac{\text{defunciones en menores de 7 días}}{\text{Nacidos vivos}} \times 1000^i$$

$$\text{Mortalidad neonatal tardía} = \frac{\text{defunciones en niños de 7 a 28 días}}{\text{Nacidos vivos}} \times 1000$$

$$\text{Mortalidad Infantil} = \frac{\text{defunciones en menores de un año}}{\text{Nacidos vivos}} \times 1000$$

$$\text{Mortalidad en menores de 5 años} = \frac{\text{defunciones en menores de cinco años}}{\text{Nacidos vivos}} \times 1000$$

ⁱ Cuando se presenta una tasa específica por causa de muerte, en ocasiones se emplea la constante de 100,000 y no de 1,000 recién nacido vivos, pero esto no es una regla que todos los autores sigan.

6. Resultados

Según las estadísticas de la Secretaría de Salud y el INEGI⁷¹ en 2007 se registraron en México 2,411 defunciones de menores de un año con el diagnóstico de Sepsis Bacteriana del Recién Nacido (CIE 10 P36). Lo anterior equivale a 7.9% del total de las defunciones infantiles. A esta enfermedad también se le conoce como “sepsis neonatal” y la razón es que 90 y 95% de las defunciones por esta causa suceden en el periodo neonatal. Es importante mencionar que la contribución de las muertes por sepsis neonatal ha aumentado con el paso del tiempo. Mientras en 1980 se registraron 1,876 muertes por esta causa, en 2002 asciende a 3,014. En otras palabras, su contribución asciende de 4.7% a 12.5% del total de muertes infantiles.

De acuerdo con los registros hospitalarios del Sector Público entre 2004 y 2007 se registraron en promedio 15,400 casos anuales, es decir 5% del total de egresos de menores de un año.

Al analizar la tendencia de mortalidad por esta causa (ver Figura 1) se aprecia una tendencia ascendente de 1980 a 2002 iniciando un ligero descenso a partir de esa fecha. El ajuste de la tendencia muestra que prácticamente se duplica el riesgo de morir por Sepsis del Recién Nacido en el país lo cual le otorga relevancia a este problema de salud y pertinencia el hecho de estudiarlo. Es conveniente diferenciar que hasta 2002 el riesgo de morir era mayor en la etapa neonatal temprana pero que en la actualidad se invierte y el riesgo es mayor en la etapa neonatal tardía (Ver figura 2).

No se cuenta con cifras que permitan hablar de la incidencia de la Sepsis Neonatal en México pero de acuerdo con los registros hospitalarios del Sector Público entre 2004 y 2007 se registraron en promedio 15,400 casos anuales, es decir 5% del total de egresos de menores de un año. Mientras que en 2004 se registran 14,858 casos en 2007 fueron 15,606 (5% más casos). Este número de casos representa entre el 75 y 85% de los casos que se esperarían para México. De acuerdo con J. Law se estima una incidencia de Sepsis

Bacteriana del Recién Nacido para países con mortalidad neonatal en el nivel de México de 8.4 a 20.4 por 1000 RNV⁷². Si se calcula el número de nacimientos a nivel hospitalario y el número de casos, se obtiene una incidencia de 10.5 por 1000 NV en el periodo. La cual cae en el intervalo marcado por la literatura internacional.

Si nos circunscribimos a las defunciones hospitalarias, se observa que la letalidad de la sepsis bacteriana del recién nacido es de 10.8 por cada 100 casos. Pero en un periodo de cuatro años ha disminuido de 12.2 a 10.0, lo cual es consistente con lo observado en la mortalidad a nivel nacional y con lo que reporta la literatura internacional (entre 7 y 25%). La letalidad varía según sea el proveedor de servicios. Por ejemplo en 2007 en los hospitales de la SSA presentan una letalidad de 10.3 por 100 casos, el IMSS de 10.8, el ISSSTE de 7.0 y los hospitales de PEMEX de 14.3. Otra manera de medir la carga que este problema genera al sistema de salud es a través de los días de estancia hospitalaria. En el periodo de análisis se observa que cada caso permanece hospitalizado 9.2 días en promedio lo cual representa una de las causas con más consumo de servicios, solo superado por los menores que ingresan con diagnóstico de prematuridad.

Uno de los tantos defectos de los registros administrativos es que no se puede avanzar demasiado en el nivel de detalle o en algunas asociaciones entre variables, por ejemplo, si se trata de analizar la calidad de los registros en cuanto al tipo de bacteria asociada al proceso infeccioso los registros arrojan cifras frustrantes. En los cuatro años de análisis se registran 111 mil egresos por procesos infecciosos del recién nacido, de los cuales 52% caen en el rubro de P369 Sepsis bacteriana del recién nacido, no especificada, 25.6% en P399 Infección propia del período perinatal, no especificada y 10.2% en P239 Neumonía congénita, organismo no especificado. Es decir 88% de los egresos se identifica que tipo de proceso patológico es, pero no la bacteria que lo originó y solo en 12% de los casos se anota el tipo de bacteria. La situación es aún más grave en el caso de las defunciones pues de acuerdo a lo anotado en los certificados de defunción de 1998 a 2007, 98% de las muertes por Sepsis Neonatal se ubican en el rubro P369 Sepsis bacteriana del recién nacido, no

especificada y solo en 2% se sabe qué tipo de bacteria estuvo asociada al proceso.

Para ubicar mejor la importancia en el incremento de la Sepsis neonatal se presenta a continuación la evolución de las principales causas de muertes neonatales. En 2007, 95% de las muertes neonatales se asociaron a Afecciones del periodo perinatal y a anomalías congénitas. En un desglose más específico el Síndrome de Dificultad Respiratoria (CIE10 P22) representa 22% del total y le siguen en orden de importancia la sepsis neonatal (P36) 12%, las anomalías congénitas del corazón (Q24) 7%, bajo peso al nacer (P07) 6% y el síndrome de aspiración neonatal (P24) 6%. Si se agrupan las causas perinatales como lo recomienda la OMS, se observa que todas aquellas asociadas a la prematuridad concentran 31%, todas las infecciones neonatales 17% y la asfixia neonatal 14%.⁸

En la figura 3 se puede observar que la tendencia secular de las principales causas de muerte por afecciones propias del periodo perinatal (CIE 9 760-779 y CIE 10 P00-P99). La tendencia de la mortalidad por asfixia al nacer es descendente en las últimas tres décadas. Es interesante notar que a principios de la década de los ochenta, se ubicaba por debajo de la prematuridad y en 2006 se ve superada por las infecciones neonatales, cuya tendencia es en sentido opuesto al de asfixia. En números absolutos este cambio representa un descenso de 58% es decir de 7 mil defunciones en 1980 a casi 3 mil. En términos relativos su contribución al total de muertes por afecciones perinatales disminuye de 27% a 19%.

Por su parte la prematuridad muestra una tendencia estable en el mismo periodo. En gran medida se explica por el incremento en la mortalidad por el Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR) que se incluye en ese grupo. En cambio, las Infecciones como se mencionó anteriormente aumentan en términos absolutos casi una tercera parte y en términos relativos su contribución sube de 5% a 15%.

Aunque estas cifras sugieren una cierta mejoría en el manejo gineco-obstétrico y la atención al momento del parto, también manifiestan la urgente necesidad de mejor manejo del SDR y la infección del recién nacido.

Otro problema de los registros administrativos resulta al tratar de averiguar la prevalencia de bajo peso al nacer en relación con la edad de gestación de los nacimientos ocurridos a nivel institucional (sector público). Estas variables se reportan por separado y solo accediendo a las bases de datos institucionales se puede conocer con más detalle. El problema es aun más difícil de resolver cuando el interés se ubica en buscar la asociación entre estas variables con las complicaciones o causas por las que los niños desafortunadamente fallecen. Tanto el formato de registro de los egresos, como los tabulados que se publican no dan cuenta del seguimiento de cada uno de los pacientes.

Según los registros administrativos que publica la Secretaría de Salud en su boletín estadístico anual se calcula que 6.6% de los nacimientos son de bajo peso y 6.5% en edad de gestación menor a la considerada normal. La variación interinstitucional va de un porcentaje más elevado en los nacidos en el ISSSTE y en la Secretaría de Marina aunque son pocos los nacimientos (ver cuadro 1). Cabe aclarar que a esta representa alrededor de 75% de los nacimientos y faltaría considerar los que ocurren en el sector privado y fuera de las instalaciones hospitalarias. Lo cual arrojaría un ligero incremento de la cifra estimada a 7%.

Cuadro No. 1 Porcentaje de nacimientos con bajo peso al nacer y con edad de gestación menor a 37 semanas por Institución prestadora de servicios, México 2006.

	Nacidos vivos con menos de 500 gramos %	Nacidos vivos en menos de 37 semanas %	Total de Nacimientos
Secretaría de Salud	8.3	6.1	801,696
IMSS Oportunidades	4.2	2.1	89,191
Universitarios	8.4	8.8	10,866
IMSS	4.3	7.6	522,713
ISSSTE	9.1	8.4	37,707
PEMEX	6.6		4,382
SEMAR	10.0	7.1	3,871
Estatales	7.5	5.8	15,812
Sector Publico	6.6	6.5	1,486,238
Casos	98,426	96,278	

Fuente: Sec. De Salud. Boletín de información Estadística 2006.

Vol III. Servicios Otorgados y Programas Sustantivos, México 2006

Al analizar la base de datos de los egresos hospitalarios de 2008 de las unidades de la Secretaría de Salud se observa que durante ese año se registraron 894 mil nacidos vivos de los cuales 0.9% presentaban muy bajo peso al nacer y 7.5% bajo peso al nacer; 87.2% cae en el intervalo de peso adecuado al nacer y 4.3% son macrosómicos con más de 4 kg. Por otro lado se observa que 0.4% de los nacidos vivos tenían una edad de gestación menor a 28 semanas, 5.9% entre 28 y 36 semanas de gestación y 94% nació de 37 semanas o más. Sin embargo al observar las interacciones solo 86.5% de los recién nacidos caen en la celda de producto a término y/o peso adecuado para la edad y 13.5% restante adolece de algún problema ya sea de bajo peso para la edad de gestación o macrosomía. (Ver cuadro 2)

En el cuadro 3 se presenta la letalidad hospitalaria al día de nacer, pues la mayor parte de los casos se dan de alta al siguiente día de nacidos, a menos que se queden internados por complicaciones en el parto. En 2008, De cada

mil nacidos vivos en los hospitales de la Secretaría de Salud, se dieron de alta 950, se quedaron hospitalizados 46, fallecieron 2 y en 2 no se especifica la condición del egreso. En el cuadro 3 se presenta la letalidad de los recién nacidos según el peso y la edad de gestación. Como se esperaba el riesgo de morir disminuye en la medida que aumenta el peso al nacer o la edad de gestación. Sin embargo, llama la atención que el riesgo de morir en recién nacidos con bajo peso pero a término o de peso adecuado pero no a término presentan un riesgo por encima del promedio nacional cuando se esperaría que su riesgo de morir fuera mínimo. Desafortunadamente la base de datos no permite conocer las causas de defunción de estos 2000 recién nacidos, ni la evolución que siguieron los que se que quedaron internados.

Cuadro No. 2 Porcentaje de nacimientos según el peso al nacer y edad de gestación que ocurrieron en las unidades de la Secretaría de Salud México 2008

	< 1.5	1.5-2.5	2.5-4	4+	Total
21-27	0.3	0.0	-	-	0.4
28-36	0.5	2.8	2.6	-	5.9
37+	0.1	4.7	84.6	4.3	93.7
Total	0.9	7.5	87.2	4.3	100.0

Fuente: Sec. De Salud. Cubos de información, 2008

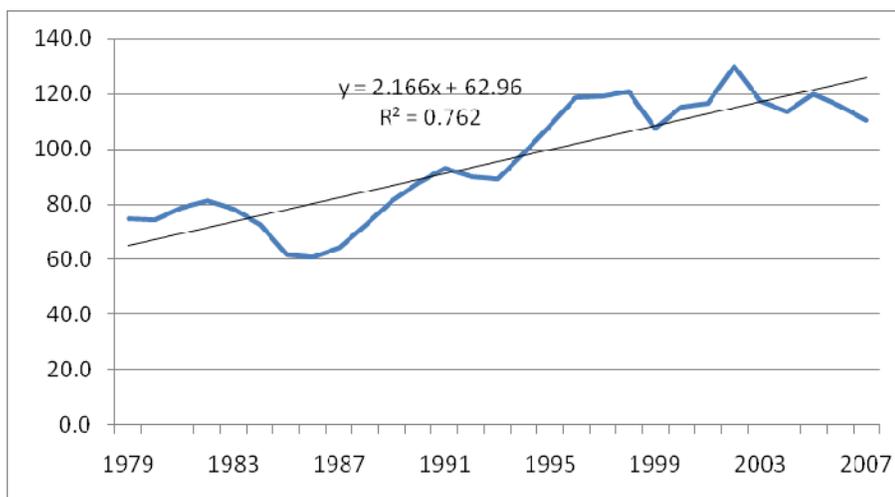
Cuadro No. 3 Letalidad hospitalaria* de nacidos vivos según el peso al nacer y Edad de gestación que ocurrieron en las unidades de la Secretaría de Salud México 2008

	< 1.5	1.5-2.5	2.5-4	4+	Total
21-27	218.0	31.1			203.7
28-36	73.6	11.3	3.4		13.3
37+	22.0	3.1	0.6	1.0	0.8
Total	122.2	6.3	0.7	1.2	2.3

• Por 1000 nacidos vivos

Fuente: Sec. De Salud. Cubos de información, 2008

Figura 1. Tendencia de Mortalidad* por Sepsis Bacteriana del Recién Nacido, México 1979-2007

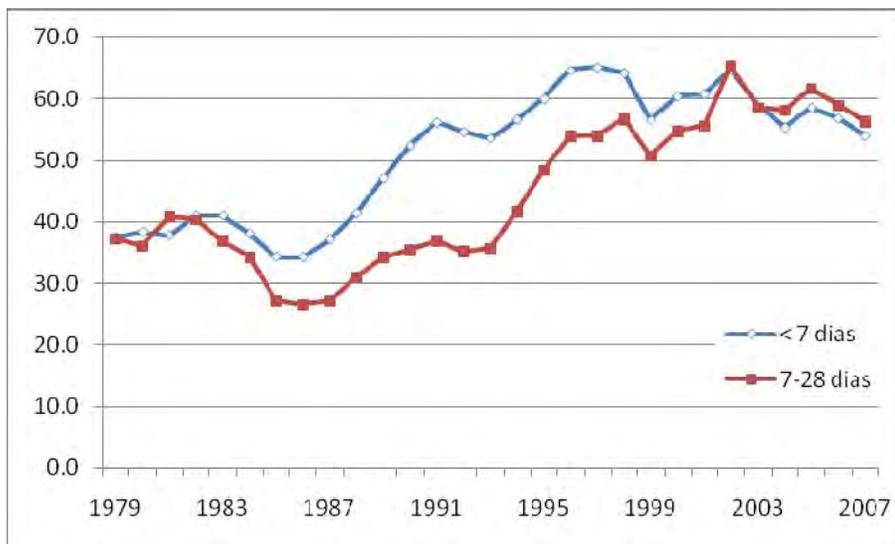


- Por 100,000 NV

Fuentes: INEGI/SSA. Tabulados de defunciones varios años

CONAPO: Proyecciones de Población 2005.

Figura 2. Tendencias de Mortalidad* por Sepsis Bacteriana del Recién Nacido en el periodo Neonatal, México 1979-2007

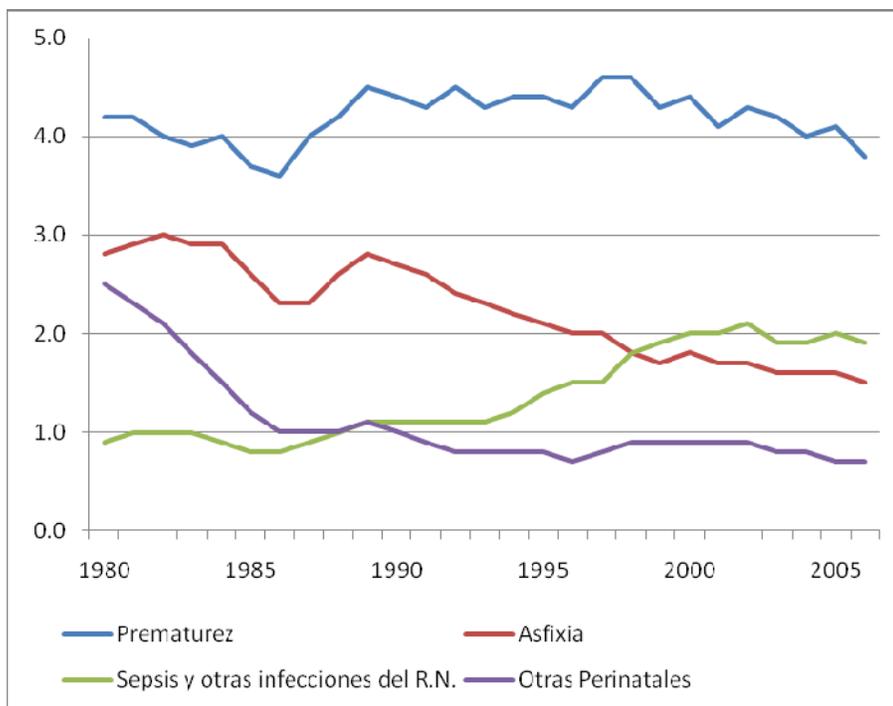


- Por 100,000 NV

Fuentes: INEGI/SSA. Tabulados de defunciones varios años

CONAPO: Proyecciones de Población 2005

Figura 3. Tendencias de Mortalidad* por Ciertas Afecciones originadas en el Periodo Perinatal , México 1980-2006



- Por 1000 NV

Fuentes: INEGI/SSA. Tabulados de defunciones varios años

CONAPO: Proyecciones de Población 2005

7. Limitaciones

En el presente estudio, por ser un estudio exploratorio inicial, de tipo ecológico, únicamente se describe el comportamiento de la patología en estudio en un periodo de tiempo limitado. Del mismo modo, este tipo de estudio no permite hacer asociaciones de causa.

Otra de las limitantes en este estudio radica en que, pese a que fueron empleadas fuentes de datos nacionales, éstas están limitadas a atención intrahospitalaria, que de acuerdo con la literatura internacional, en países que comparten características con el nuestro, puede existir por ello un subregistro importante. Por un lado porque no se contabilizan todos los nacimientos, únicamente los registrados, y por otro, los registros hospitalarios, únicamente permiten el estudio de los pacientes atendidos en los hospitales de servicio público. Es decir, no se contabilizan los casos presentes en hospitales de índole privada, o bien seguimiento de pacientes no hospitalizados.

Como ya se comentó previamente, no se permiten en este tipo de estudio asociaciones, no sólo por la metodología empleada, sino porque no existen registros que den un seguimiento de los casos, no se puede observar un desenlace, y a diferencia de otros estudios realizados en países industrializados, no se especifica en los registros nacionales el germen causal, es por ello que se delimita a la realización de un estudio descriptivo del problema en México.

8. Discusión

La sepsis neonatal es un problema de salud creciente en la población pediátrica de nuestro país. Su incremento en el número de defunciones y posiblemente en el número de casos nuevos, la ubican como un asunto relevante para estudiar; además, la posibilidad de que muchas de esas muertes o casos se pueden evitar, le confiere la pertinencia requerida a este tipo de investigación.

Aunque se cuenta con suficiente información o fuentes de datos a nivel nacional, no existen aquellas que permitan, como en otros países, un estudio a mayor profundidad, que permita generar mejores políticas de salud, establecer guías de tratamiento adecuado para atacar los gérmenes prevalentes, u otras acciones dirigidas a combatir el problema. La información disponible en los registros de estadísticas vitales, en los registros hospitalarios de la SSA, o en a otras fuentes permite realizar análisis exploratorios para describir la magnitud del problema y empezar a orientar estudios más específicos a futuro.

Como ya se comentó previamente, a partir de la estimación de la tasa de mortalidad por sepsis neonatal, llama la atención un incremento en la misma en los últimos 30 años, con una ligera disminución a partir del año 2002. De la misma forma, llama la atención que, al analizar dicha tendencia, y al separarla por rubros en cuanto a edad de muerte (neonatal temprana *versus* neonatal tardía), se aprecia una inversión de las tendencias a partir de 2003, mostrando una tasa mayor la mortalidad por sepsis neonatal tardía, contrario a lo que en diversos estudios internacionales se refiere.^{73,74}

En un estudio elaborado en la universidad de Yale⁷⁵, con registro de los casos de 75 años, se muestra también que la sepsis neonatal tardía cobra mayor importancia en los últimos años. Disminuyendo la tasa de mortalidad por sepsis neonatal temprana.

La disminución en incidencia y mortalidad por sepsis neonatal temprana se ha asociado a mejores políticas en salud en cuanto a atención prenatal materna, así como a un aumento en el número de consultas prenatales. Del mismo modo, la implementación de medidas de higiene al momento del parto, por el personal que lo atiende, se ha asociado a esta disminución en su incidencia^{76,77}.

Como ya se ha comentado, la incidencia de los diferentes procesos patológicos, así como los gérmenes causales varían de acuerdo al estudio, región geográfica enfocada, y al momento de estudio.

¿Qué es lo que está pasando con la Sepsis Neonatal en México?

¿Se deberá analizar con mayor detalle este fenómeno?; ¿Por qué en los últimos 4 años se aprecia una mayor tasa de mortalidad por sepsis neonatal tardía que temprana? Será acaso porque la mortalidad que ocurre en el periodo neonatal tardío ha incrementado, o es más bien un reflejo de la disminución de mortalidad por sepsis neonatal temprana.

Se observa en algunos estudios realizados en países en vías de desarrollo^{78, 79} que la disminución de la mortalidad por sepsis neonatal temprana sucede cuando se adoptan medidas de higiene adecuadas al momento del parto, y en algunos estudios, se ha demostrado que un adecuado control prenatal disminuye la incidencia de dicha patología. En otras investigaciones se ha visto cierta disminución de los casos al aumentar el énfasis en el control prenatal, aumentando el número de consultas de control prenatal, con lo que se prueba que el resultado es la disminución de las infecciones maternas, que a su vez pudieran estar generando los cuadros de sepsis neonatal temprana al nacimiento del producto⁸⁰.

En estudios realizados en países en vías de desarrollo se ha encontrado que para reducir la mortalidad neonatal en estos países, se deben emplear intervenciones de bajo costo para mejorar las prácticas para el control de infecciones tanto en el periodo perinatal como neonatal, a nivel comunitario

como intrahospitalario. En dichos países, pese a la puesta en marcha de dichas políticas de salud, las expectativas de resultados favorables se ven opacados por las infecciones nosocomiales con su morbilidad, mortalidad y costo que conllevan.

Se ha documentado también que en neonatos cuyos nacimientos fueron atendidos en el medio hospitalario, y que posteriormente desarrollan procesos sépticos documentados, debieran considerarse como casos de infecciones nosocomiales. También se ha descrito una alta incidencia de sepsis neonatal en América Latina por gérmenes coagulasa-negativos, pero es difícil discernir si éstos aislamientos son debidos a que los estudios consultados fueron realizados principalmente en hospitales de tercer nivel de atención, con altas tasas de invasiones a neonatos de alto riesgo, o bien si la alta incidencia de dichos gérmenes se debe a contaminación del cultivo al momento de la toma.

Actualmente existen pocos estudios en los que se haga hincapié en el método de cultivo (hemocultivo). Es importante señalar en este rubro, que la mayoría de las muestras son analizadas en equipos cuya sensibilidad es adecuada para muestras con un volumen de 1 a 2 mL. de sangre, sin embargo, que en la población en estudio, dichos volúmenes son muy difíciles de lograr con una adecuada técnica, especialmente en prematuros y recién nacidos de bajo o muy bajo peso al nacer.

Se requieren estudios para la identificación de fuentes de infecciones letales, causales de infecciones neonatales de inicio temprano, ya sea a través de aproximaciones microbiológicas (cultivos ambientales, “screenings” de colonización de madres y neonatos y tiraje molecular) o bien a través de métodos epidemiológicos (estudios de casos y controles y cohortes, ensayos clínicos para medir el impacto de algunas intervenciones claves que pudieran interrumpir la transmisión de patógenos. Del mismo modo, deberán hacerse estudios a nivel hospitalario para así detallar la prevalencia de los diversos gérmenes causales, a nivel nosocomial, y del mismo modo documentar cepas resistentes a los esquemas antimicrobianos empleados.⁸¹

En los países industrializados, la mortalidad por sepsis neonatal ha disminuido debido a la mejora en los cuidados neonatales, sin embargo se debe tomar en cuenta, dentro del mismo rubro, la adopción de medidas para disminuir el riesgo de infecciones neonatales tardías, siendo éstas principalmente asociadas a maniobras invasivas intrahospitalarias, a estancias prolongadas, que lo pueden predisponer a la adquisición de una infección nosocomial.

Es aquí donde se podría hallar una explicación en cuanto a la inversión en las tendencias de mortalidad por sepsis neonatal en el país. Algunas hipótesis que pudieran surgir se relacionan con una mayor sobrevida de los pacientes pretérmino, que tras ser internados en unidades de cuidados intensivos neonatales, y tras recibir medidas invasivas de monitorización y tratamiento, presentan un mayor riesgo de infecciones nosocomiales. Del mismo modo, dichos pacientes, presentan internamientos prolongados, aumentando aún más dicho riesgo.

Otra hipótesis similar radica en una mayor sobrevida de otro grupo importante de pacientes: aquellos con malformaciones congénitas mayores, quienes también requieren intervenciones complejas y procedimientos invasivos, incrementando también el riesgo de infecciones intra-hospitalarias.

Al momento de este estudio no se cuentan con tendencias de sobrevida para los grupos de pacientes comentados, y es por ello que se deberán llevar a cabo más estudios al respecto, para también, en un futuro, poder desglosar comorbilidades asociadas.

En la figura 3, donde se muestran las diferentes tendencias de mortalidad por causas específicas, se aprecian tendencias contrarias en las muertes documentadas por asfixia y aquellas por infecciones del recién nacido, sin embargo, no se puede asegurar que la causa documentada de muerte sea única, ya que los recién nacidos pueden presentar múltiples procesos patológicos simultáneamente, documentándose únicamente uno como causa de muerte. Es decir, puede haber neonatos pretérmino, con antecedente de asfixia perinatal, y que por maniobras invasivas (por ejemplo intubación

prolongada), presenten posteriormente un proceso séptico, con un desenlace fatal. En este tipo de casos, es sumamente complejo para el clínico determinar una única causa de muerte; y aunque en los certificados de defunción se contemplan rubros de co-morbilidades asociadas, se documenta una causa de muerte principal, que es la codificada en la mayoría de los registros.

Por otro lado, otra posible explicación de la inversión de las tendencias, podría darse a partir del surgimiento de nuevas cepas bacterianas con mayor virulencia o bien multi-resistencia a esquemas antibióticos convencionales. Desafortunadamente, tampoco hay estudios epidemiológicos fuera de los realizados en unidades de tercer nivel, que permitan determinar las características microbiológicas de los agentes patógenos prevalentes en el país.

La meta de mejorar el cuidado intrahospitalario del recién nacido, y la disminución en las tasas de infecciones neonatales puede lograrse únicamente a través de la colaboración de los médicos, enfermeras, infectólogos, microbiólogos, administradores de hospitales, profesionales en salud pública, así como usuarios, para así partir de una base común.

Para estructurar estrategias efectivas en la disminución de la carga por sepsis neonatal, es esencial definir las fuentes de infección. Es por ello que una vigilancia continua es esencial. La epidemiología provee una base para el entendimiento y reducción del proceso patológico.

La vigilancia longitudinal permite describir la variabilidad de patógenos causales de sepsis neonatal así como los cambios en su perfil de susceptibilidad a antibióticos.

Como ya se revisó, la mortalidad neonatal se atribuye a 3 principales causas, prematuridad, asfixia e infecciones. Se ha mostrado una disminución en las mortalidades de la asfixia pero no en las otras dos. Por esa razón, es importante realizar estudios que documenten la comorbilidad asociada de infecciones neonatales con asfixia o bajo peso al nacer y prematuridad, ya que

en muchas ocasiones no es fácil determinar una única causa de muerte, y revisando la historia natural de la sepsis neonatal, se observa que los prematuros presentan mayor susceptibilidad intrínseca a infecciones, pero además, junto con los casos de asfixia, presentan mayor probabilidad de ser atendidos intrahospitalariamente, de ser multi-invadidos, lo cual incrementa el riesgo de contraer una infección nosocomial.

Se ha mostrado el porcentaje de nacimientos por edad de gestación y peso al nacer, así como la letalidad en cada uno de los grupos descritos, a través de los registros de la Secretaría de Salud. Sin embargo no se da seguimiento a estos casos.

Llama la atención que el riesgo de morir en recién nacidos con bajo peso pero a término o de peso adecuado pero no a término presentan un riesgo por encima del promedio nacional cuando se esperaría que su riesgo de morir fuera mínimo. Desafortunadamente la base de datos no permite conocer las causas de defunción de estos 2000 recién nacidos, ni la evolución que siguieron los que se quedaron internados.

De este modo, resulta muy difícil estimar la carga generada por dichos padecimientos, así como de las secuelas que éstos generan.

Pocos estudios se han generado al respecto, sin embargo, en un esfuerzo por generar mayor conocimiento en cuanto a las patologías neonatales y sus factores de riesgo relacionados, a nivel nacional, se ha desarrollado una encuesta multicéntrica (Grupo Neosano) con la finalidad de dilucidar mejor el problema en el país. En ella, se abarcan múltiples rubros que van desde características maternas, hasta desenlaces inmediatos.

Se insiste en que es necesario conocer adecuadamente el problema a abordar, para así generar políticas o abordajes adecuados y efectivos. Los gestores de programas no pueden gestionar lo que no pueden contar. Se deberá mejorar la calidad de la información de causas específicas de mortalidad neonatal, para así generar estrategias de prevención específicas por causa.

La mejora en la información epidemiológica es esencial. Una vez que la comunidad y los gestores de políticas en salud perciban el impacto de la mortalidad neonatal, se podrán establecer responsabilidades en conjunto, y es más probable que se logre un progreso en esta área.

9. Referencias

- ¹ Lawn J, Wilczynska-Ketende K., Cousens S. Estimating the causes of 4 million neonatal deaths in the year 2000. *International Journal of Epidemiology* 2006; 35: 706-718
- ² Lawn J. 4 million neonatal deaths: When? Where? Why? www.thelancet.com Published online March 3, 2005 <http://image.thelancet.com/extras/05art1073web.pdf>
- ³ Zaidi K M A, W Charles Huskins. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. *Lancet* 2005; 365: 1175-88.
- ⁴ Lawn J (2005) *Op cit* p.1
- ⁵ WHO. Mother-baby package: a road map for implementation in countries. Geneva: World Health Organization, 1993.
- ⁶ Stoll BJ. Neonatal infections: a global perspective. In Remington Js, Klein JO, eds. *Infectious disease of the fetus and the newborn infant*. 5th edn. Philadelphia: WB Saunders Company, 2001; 139-68.
- ⁷ Sepúlveda J., Brusteo F., Tapia R., Rivera J. Lozano R, et al. Improvement in child survival in Mexico: the diagonal approach. *Lancet* 2006; 368: 2017-27.
- ⁸ Lozano R., Santos JI, Mortalidad en menores de cinco años mexicanos en 2004; hacia los objetivos del milenio. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2005; Vol. 62, noviembre-diciembre 406-420
- ⁹ Murguía T., Garza S., et al. Asfixia perinatal, reflexiones alrededor del silencio al nacer. Un llanto no escuchado. En prensa 2009
- ¹⁰ Zaidi K (2005) *Op cit*. p 1175.
- ¹¹ Bhutta ZA, Yusuf K. Early-onset neonatal sepsis in Pakistan: a case-control study of risk factors in a birth cohort. *Am J Perinatol* 1997; 14: 577-81.
- ¹² Bhutta ZA. Neonatal bacterial infections in developing countries: strategies for prevention. *Semin Neonatol* 1999; 4: 159-171
- ¹³ Kaftan H, Kinney JS. Early Onset Neonatal Infections. *Seminars in Perinatology*, Vol 22, No.1 (February), 1998: 15-24
- ¹⁴ Kaftan (1998) *Op cit* p.17.
- ¹⁵ Stoll B, Gordon T et al. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from de National Institute of Child Health and Human Development neonatal Research Network. *The Journal of Pediatrics*;1996; Vol 129; No 1; 72-80.
- ¹⁶ Bhutta ZA (1997) *Op cit* p. 579
- ¹⁷ Bizzarro MJ, Raskind C et al, Seventy-Five Years of Neonatal Sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics* 2005; 116; 595-602.
- ¹⁸ Vergnano, Sharland, Kazembe et al. Neonatal sepsis: an internacional perspective. In *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005, 90: F220-F224.
- ¹⁹ Wolach B. Neonatal Sepsis: Pathogenesis and Supportive Therapy. *Seminars in Perinatology*, Vol 21, No 1 (February), 1997: pp 28-38.
- ²⁰ Schelonka RL, en Avery's Neonatology: Pathophysiology and management of the Newborn. 5th Ed. Lippincott-William-Saunders, 2006. p 1243.
- ²¹ Lawn J (2006) *Op cit* p 710.
- ²² Schelonka RL, (2006) *Op cit*. p 1250.
- ²³ Vergnano, Sharland, Kazembe et al. (2005) *Op cit* F222.
- ²⁴ Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. En: Remington JS, Klein JO, ed. *Infectious diseases of the fetus and the newborn infant*. 5th ed. Filadelfia, (PA): WB Saunders Co 2001: 943-998.
- ²⁵ Rodríguez-Weber MA, López-Candiani C. Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal en un hospital de tercer nivel de atención. *Salud pública de México*. Vol 45, No. 2, marzo-abril de 2003.
- ²⁶ Vergnano (2005) *Idem* F221.
- ²⁷ Kaftan H, Kinney JS. (1998) *Idem* p.15
- ²⁸ Kaftan H, (1998) *Ibidem* p.15
- ²⁹ Kaftan H, (1998) *Ibidem* p.16
- ³⁰ Harris J, Goldman D. Infections acquired in the nursery: Epidemiology and control. In: Remington JS, Klein JO, eds. *Infectious diseases of the fetus, newborn and infants*. 5th edn. Filadelfia, WB Saunders, 2001: 1371-1418.
- ³¹ Mehr SS, Sadowsky JL, et al. Sepsis in neonatal intensive care in the late 1990s. *J. Paediatr. Child Health* (2002) 38: 246-251.

-
- ³² Jia-Horng Jiang, Nan-Chang Chiu et al. Neonatal sepsis in the neonatal intensive care unit: characteristics of early versus late onset. *J microbial Immunol Infect* 2004; 37: 301-306.
- ³³ Bizzarro MJ, Raskind C et al, (2005) *Op cit* p. 597.
- ³⁴ Klein JO (2001) *Op cit* p 958.
- ³⁵ Jia-Horng Jiang, et al. (2004) *Op cit* p. 304.
- ³⁶ Stoll B, Gordon T et al. (1996) *Op cit* p.74.
- ³⁷ Vergnano (2005) *Ibidem* F221.
- ³⁸ Kaftan H, (1998) *Ibidem* p.15
- ³⁹ Stoll B, Gordon T et al. (1996) *Idem* p 73.
- ⁴⁰ Van der Hoogen A, Gerardo LJ et al. Long-term trends in the epidemiology of neonatal sepsis and antibiotic susceptibility of causative agents. *Neonatology*, 2010; 97: 22-28.
- ⁴¹ Stoll B et al.(1996) *I bidem*. p 75.
- ⁴² Stoll B, Hansen N. Infections in VLBW infants: Studies from the NICHD Neonatal research Network. *Seminars in Perinatology*. Vol 27, No. 4 (august), 2003; pp 293-301.
- ⁴³ Fanaroff A, Stoll B, et al. Trends in Neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *American journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007 (February) at www.AJOG.org downloaded 20 jun 2009.
- ⁴⁴ Bhutta ZA (1997) *Ibidem* p. 580.
- ⁴⁵ Seale AC, Mwaniki M et al. Maternal and early onset neonatal bacterial sepsis: burden and strategies for prevention in sub-Saharan Africa. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 428-38.
- ⁴⁶ Makhoul IR, Smolhin T et al. Pathogen-specific early mortality in very low birth weight infants with late-onset sepsis: A National Survey. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 218-24.
- ⁴⁷ Gladstone IM, Ehrenkrantz RA, Edberg SC et al: A ten-year review of neonatal sepsis and comparison with the previous fifty-year experience. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 819-825.
- ⁴⁸ Stoll B et al.(1996) *I bidem*. p 78.
- ⁴⁹ Gladstone IM (1990) *Op cit*. p 821.
- ⁵⁰ Stoll B, Hansen N. (2003) *Op. cit.* p 299.
- ⁵¹ Lawn J. (2005) *Op. cit.* p 2-5.
- ⁵² Zaidi K (2005) *Op cit.* p 1178.
- ⁵³ Zaidi K (2005) *Idem*. P.1176.
- ⁵⁴ Jia-Horng Jiang, et al. (2004) *Idem* p. 305.
- ⁵⁵ Tseg YC, Chiu YC et al. Nosocomial blood stream infections in a neonatal intensive care unit of a medical center: a three year review. *J Microbiol Immunol Infect* 2002; 35: 168-72.
- ⁵⁶ Jia-Horng Jiang, et al. (2004) *Ibidem* p. 307.
- ⁵⁷ Stoll B, Hansen N. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002; 110: 285-91.
- ⁵⁸ Lawn J (2005) *Ibidem* p. 2.
- ⁵⁹ WHO. Perinatal mortality: a listing of available information. Geneva: World Health Organization, 1996.
- ⁶⁰ WHO. Mother-baby package: a road map for implementation in countries. Geneva: World Health Organization, 1993.
- ⁶¹ Morayta A, Granados EM, et al. Incidencia de infecciones nosocomiales en la Coordinación de Pediatría del CMN "20 de noviembre". *Revista de enfermedades infecciosas en pediatría* 2006; Vol XIX; Num 75: 71-78.
- ⁶² Rothman K, Greenland S, Lash T. Modern Epidemiology 3rd Edition. Ed. Lippincot Williams and Welkinns, 2008 USA
- ⁶³ Borja-Aburto V., et al. Estudios ecológicos. *Salud Pública de Mex* 2000;42:533-538
- ⁶⁴ OMS/OPS. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas relacionados con la Salud. 10^a Revisión. Vol I. Publicación científica 554. Washington, 1995.
- ⁶⁵ Sec. de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM077-SSA2-1997
<http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/007ssa23.html>
- ⁶⁶ Sec. de Salud. Defunciones y Muertes Fetales. 1979-2007 INEGI/SS.
<http://www.dgis.salud.gob.mx/>
- ⁶⁷ Sec. de Salud. Boletín de Información Estadística. Vol III Servicios Otorgados y Programas Prioritarios, No 20 (2000), No.21 (2001), No 22 (2002), No.23 (2003), No 24 (2004), No.25 (2005), No 26 (2006), No.27 (2007) <http://www.sinais.salud.gob.mx/publicaciones/index.html>
- ⁶⁸ Sec. de Salud. Egresos Hospitalarios. 2000-2007 SAEH y 2008 SAEH.
<http://www.dgis.salud.gob.mx/>

⁶⁹ Sec. de Salud. Egresos Hospitalarios. Sector Salud (SS, IMSS, IMSS oportunidades, ISSSTE, PEMEX, SEDENA, SEMAR, otros) 2004-2007 Instituciones Públicas morbilidad. <http://www.dgis.salud.gob.mx/>

⁷⁰ CONAPO. Proyecciones población 2005. Disponibles en Sec. de Salud. Indicadores demográficos CONTEO 2005, 1990-2030. <http://www.dgis.salud.gob.mx/>

⁷¹ <http://dgis.salud.gob.mx/cubos/>

⁷² Comunicación personal

⁷³ Van der Hoogen (2010) *Op cit.* P. 25.

⁷⁴ Stoll B. et al (2003) *ibidem* p 299.

⁷⁵ Bizzarro MJ, Raskind C et al, (2005) *Idem* p. 598.

⁷⁶ Bhutta ZA. Effective interventios to reduce reduce neonatal mortality and morbidity from perinatal infectios. En: Costello A. Manandahar D, eds. Improving newborn infant health in developing countries. London: Imperial college press, 1999; 289-308.

⁷⁷ Seale AC, Mwaniki M et al. Maternal and early onset neonatal bacterial sepsis: burden and strategies for prevention in sub-Saharan Africa. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 428-38.

⁷⁸ Bhutta ZA. (1999); *Op cit* p 162.

⁷⁹ Van der Hoogen (2010) *idem* p 25.

⁸⁰ Bhutta ZA (1999) *idem* p 166,167.

⁸¹ Van der Hoogen (2010) *ibidem* p 26.