



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

**TRATAMIENTO COMPARATIVO EN SEPSIS NEONATAL TEMPRANA EN RECIEN
NACIDOS DE MUY BAJO PESO**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN:

PEDIATRIA

PRESENTA:

DRA. LUZ BELEM RODRIGUEZ MORA

TUTORA:

DRA. ALBINA MARTINEZ PEREZ



DR. EDUARDO LICEAGA

MÉXICO, D. F.

MAYO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**TRATAMIENTO COMPARATIVO EN SEPSIS NEONATAL TEMPRANA EN RECIEN
NACIDOS DE MUY BAJO PESO**

DR. ALEJANDRO ECHEAGARAY DEL VILLAR.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA MÉDICA.

DRA. CLAUDIA ALEJANDRA SAINOS RAMIREZ.

COORDINADORA DE ENSEÑANZA EN PEDIATRIA MÉDICA.

DRA. ALBINA MARTINEZ PEREZ.

TUTORA DE TESIS.

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES POR SU APOYO INCONDICIONAL BRINDADO A LO LARGO DE MIS ESTUDIOS.

*A MIS PACIENTES POR MOSTRARME LA ENORME FORTALEZA QUE LOS HACE SEGUIR
ADELANTE.*

*A MI TUTORA POR LA PACIENCIA Y LAS ENSEÑANZAS COMPARTIDAS DIA A DIA,
PERMITIENDOME RECONOCER LA SENSACION DEL CONOCIMIENTO.*

INDICE	PÁGINAS
AGRADECIMIENTO	3
INDICE	4-5
RESUMEN	6-7
INTRODUCCION	8
CONCEPTO	8
FISIOPATOLOGIA	8-10
CUADRO CLINICO	10
DIAGNOSTICO	10-11
TRATAMIENTO	11-12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
JUSTIFICACION	14
PREGUNTA DE INVESTIGACION	15
OBJETIVO GENERAL	15
DISEÑO DEL ESTUDIO	15
POBLACION ELEGIBLE	16
CRITERIOS DE SELECCIÓN	16

UBICACIÓN DEL ESTUDIO	16
VARIABLES	17
METODOLOGIA	18
ANALISIS ESTADISTICO E INTERPRETACION DE DATOS	19
CONSIDERACIONES ETICAS	20
RESULTADOS	21-24
DISCUSION	25-26
CONCLUSIONES	27
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	28-30

Resumen

La sepsis neonatal temprana (SNT) se da en los primeros 3 días de vida, los síntomas iniciales son mínimos, su curso es fulminante, y debe instaurarse tratamiento sin demora. La primera línea de antibióticos es ampicilina/gentamicina, ampicilina/cefotaxima son usados como sustitutos.

OBJETIVO:

Disminuir la morbi-mortalidad de los recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP) de nuestra unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN).

MATERIAL Y METODOS:

Se comparan dos grupos de 6 meses cada uno; de Febrero 2013 a Enero 2014, uno tratado con doble esquema a base de ampicilina/cefotaxima y otro con ampicilina/amikacina.

Criterios de Ingreso: recién nacidos de muy bajo peso, ingreso directo a UCIN, con <24hrs de vida, Capurro <35 sdg, onfalocclisis con hemocultivo en <72hr, y peso al nacer <1500 gr.

Variables: Género, número de gesta, vía de nacimiento, edad gestacional, peso al nacimiento, edad materna, egreso temprano, sobrevida, mortalidad, antibioticoterapia empleada.

Métodos Estadísticos: Estudio retrospectivo, longitudinal, experimental.

RESULTADOS:

Total de ingresos: (n=64) 64/357 ingresos al año 17.9%

Para el Grupo A: 30, de los cuales fallecieron 14 (46.6%) el 50% fueron masculinos y el 42.8% femeninos. Grupo B: 34, fallecieron 12 (35.29%) siendo femeninos 42.8% y 58.8% masculinos.

CONCLUSIONES:

El empleo de ampicilina/cefotaxima incrementa hasta 11.31% el riesgo de mortalidad. Como factores que lo minimizan se encuentran: ser del género femenino, número de gesta menor, nacer por parto y pronto traslado a UTIN.

INTRODUCCION

Antecedentes Generales

CONCEPTO. La sepsis neonatal es un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) en presencia de infección probada o sospechada, que resulta de una enfermedad sistémica acompañada por bacteriemia que se produce en el primer mes de vida, y es, a su vez, uno de los grandes retos terapéuticos y de diagnóstico en el ejercicio de la pediatría¹. La CDC (Centers for Disease Control and Prevention) define la Sepsis Neonatal Temprana (SNT) como la infección en sangre o LCR en los primeros 6 días de vida después del nacimiento comprobada con cultivo^{2, 3}.

La SNT ocurre en los primeros 72 horas de vida extrauterina, que generalmente es debida a microorganismos adquiridos de vía materna⁴ según la British National Formulary for Children (BNF-C) hace un corte a las 48hr⁵; después de 3 días tienden a desarrollar infecciones nosocomiales, adquiridos horizontalmente ^{2, 6, 7}.

La septicemia neonatal representa la principal causa de morbi-mortalidad a pesar de los avances en el cuidado peri y neonatal. ^{8, 9}

Las tasa de incidencia son variadas en nuestro país se informan tasas de 15-30 por cada 1000 recién nacidos (RN) con una letalidad de 25-30%² en nuestro hospital con una incidencia de 5000 nacimientos al año, según los registros de la Unidad de Toco cirugía.

FISIOPATOLOGIA. Antes del nacimiento el feto se mantiene óptimamente en un ambiente estéril, los microorganismos causantes de la septicemia temprana se asocian al ascenso de los mismos por el canal de nacimiento o a la ruptura prematura de membranas, resultando en una infección intra-amniótica. Corioamnioitis es el principal factor de riesgo en la sepsis neonatal, es esencial para el clínico identificarla¹⁰.

La incidencia de corioamnionitis materna es inversamente proporcional a la edad gestacional, en el National Development Neonatal Research Network, 14-28% de las mujeres con embarazos de 22-28 SDG reportaron datos compatibles con corioamnionitis^{10, 11}. Cuando un patógeno se recaba del líquido amniótico, la tasa de sepsis neonatal puede ser tan alta como 20%¹².

La etiología de la SNT en recién nacidos (RN) en los países en desarrollo, como Latinoamérica, el Caribe, Asia y África las causas más comunes son *Klebsiella spp*, responsable del 25% de los casos en la primer semana de vida. La causa más común de gram-positivos es *S aureus*^{13, 14, 15}.

Streptococcus del grupo B (GBS) es el germen más común en SNT, la colonización universal vaginal y rectal con GBS en todas las embarazadas de 35-37sdg y no reciben profilaxis intraparto, los bebés tienen una incidencia de hasta 33-50%¹⁸, lo cual se asocia altamente con la morbilidad neonatal, y la administración de antibiótico profiláctico reduce esta cifra^{16, 17, 43}.

Después de la introducción del tamizaje universal materno para la colonización materna por GBS y la adopción de la profilaxis antibiótica intraparto en USA en los 90's, cambio la distribución de los patógenos de gram-positivos a gram-negativos, particularmente *Escherichia coli* es reportada^{19, 20}.

En el estudio de Muller-Pebody y el iCAP Group, donde lograron recabar el 90% de los hemocultivos positivos de todo Inglaterra y Gales, en el 2011, encontraron en 1516 neonatos con diagnóstico de SNT (<48hr), de los cuales los microorganismos gram-positivos representan el 82.2% donde el GBS está presente en el 31%, *Sth coagulasa negativo* en el 22%, *Sth no pyogenes* en el 9% igualmente para *E coli* (9%); donde el 93% de esta flora es sensible a la combinación de ampicilina-gentamicina, y el 100% a amoxicilina-cefotaxima o cefotaxima como monoterapia. Si excluimos a *St coagulasa negativo*, se observa una alta sensibilidad (95-97%), de las cepas restantes el espectro es relativamente estrecho, el cual incluye ampicilina-gentamicina y flucloxacilina-gentamicina. Concluyendo que los regímenes que incluyen cefotaxima pueden ser evitados debido a la menor sensibilidad y a la promoción de potenciales aislamientos resistentes³⁸⁻³⁹.

Existen las Guías del Prevention of Perinatal *Group B Streptococcal (GBS)* Disease avaladas por la CDC 2010 en USA, las cuales se recomienda la detección del *GBS* materno prenatalmente, además de los algoritmos del manejo de rutina para embarazadas con uso de profilaxis intraparto y en riesgo de corioamnioitis²¹.

En USA los agentes patógenos más comunes responsables de la sepsis neonatal temprana son el *GBS* y *Escherichia coli*^{7, 23}.

Datos del National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) revela que la incidencia de *E coli* en SNT en RNMBP ha incrementado entre los periodos 1991-1993 y 1998 de 3.2 a 6.8 x 1000 RNV^{15, 22}.

Sin embargo los patógenos gram-negativos (*E coli*) son los que predominan en el grupo de menores de 1500gr (RNMBP) con SNT ⁴³.

CUADRO CLINICO. A pesar de lo inespecífico que puede ser el cuadro clínico la **OMS** ha identificado a las convulsiones, rechazo al alimento, dificultad respiratoria, hipoactividad, polipnea, como signos de alarma, Islas-Domínguez en su estudio, en nuestro hospital, encontró la distensión abdominal como signo más frecuente de SNT.^{1, 24};

DIAGNOSTICO. Considerando que no existe un biomarcador de sepsis ideal, varios estudios apoyan la determinación de procalcitonina y proteína C reactiva, con una sensibilidad de 80% y especificidad del 90%, a las 72hr de vida extrauterina²⁴.

Ante la sospecha clínica debe confirmarse a través de cultivos (hemocultivo, urocultivo, LCR), a pesar del hecho que el aislamiento bacteriano en un hemocultivo es del 1-5% en esta población ^{39,40,41,42}, y en caso de infección localizada debe obtenerse cultivo de dicho sitio sumándose una adecuada historia clínica y exploración física vital para el diagnóstico temprano y con esto manejo oportuno²⁴.

En neonatos, los síntomas de alarma tempranos de septicemia son mínimos, pero su curso es fulminante. Por lo tanto, el tratamiento en los pacientes en quienes se sospecha sepsis debe iniciarse sin retraso. Como la susceptibilidad microbiológica y antimicrobiana no es disponible de inmediato, usualmente se inicia tratamiento empírico con el objetivo de ser efectivo contra los patógenos más probables. A fin de orientar la prescripción empírica, es crucial controlar los cambios en el patrón de organismos causales y sus perfiles de susceptibilidad microbiana²⁵.

TRATAMIENTO. La terapéutica prescrita más frecuentemente en neonatos en las UCIN de Norteamérica es Ampicilina (#1), gentamicina (#2) y cefotaxima (#3). Más del 95% de los neonatos ingresados a una UCIN reciben su esquema antibiótico de manera empírica^{39,40,41,42}.

Una combinación de ampicilina/aminoglucósido es generalmente utilizado como el tratamiento empírico inicial, esta combinación además tiene sinergismo contra *GBS* y *Listeria monocytogenes*^{26, 27}.

La primera línea de antibióticos en SNT es ampicilina-gentamicina²⁸.

Si se sospecha meningitis se debe usar Cefotaxima²⁸. Por su excelente penetración a LCR, el uso empírico y terapéutico de cefotaxima se recomienda debería ser restringido su uso para neonatos con meningitis atribuible a gram-negativos²⁹. Las cefalosporinas de 3era generación (cefotaxima) representan una alternativa razonable al amino glucósido, aunque varios estudios reportan una rápida resistencia cuando se usa de manera rutinaria en el tratamiento de la septicemia neonatal temprana³⁰.

Ampicilina/cefotaxima son comúnmente usados como sustituto de ampicilina/aminoglucósido para presunto tratamiento de SNT, pero aparentemente se incrementan el riesgo de muerte^{7, 31}.

Una cohorte de 128,914 neonatos tratados con ampicilina/cefotaxima o ampicilina/gentamicina como tratamiento empírico para SNT, concluye que el uso de cefotaxima se asocia con el incremento de riesgo de mortalidad⁴⁰.

Y el uso prolongado de cefalosporinas de 3era generación representa un factor de riesgo para el desarrollo de candidiasis³².

Ceftriaxona está contraindicado en neonatos por su elevada unión a las proteínas, lo cual puede desplazar a la bilirrubina, elevando el riesgo de kernicterus.

El tratamiento de una meningitis por gram-negativos debe incluir cefotaxima y un amino glucósido hasta obtener resultados de los perfiles de susceptibilidad microbiana, y ajustar^{33, 34}.

Bacteriemia sin foco infeccioso identificable es generalmente tratada por 10 días³³. La duración del tratamiento de la SNT es controversial. Cotten en el NICHD- patrocinado por el Neonatal Research Network desde el 2009 y más recientemente en el 2011, sugieren una asociación entre la administración prolongada de antimicrobianos de manera empírica (≥ 5 días) en neonatos de menos de 1000g con sospecha de SNT y hemocultivo negativo, se asocia con el incremento de Enterocolitis Necrotizante y muerte^{35, 36, 37,42}. Recientemente Polin en 2012, igualmente sugieren esta asociación, además de mayores riesgos de sepsis de aparición tardía, lo que eleva la mortalidad¹⁰. No hay ensayos aleatorizados bien documentados que guíen la terapéutica empírica y el uso de antibióticos de amplio espectro vs esquemas tradicionales de espectro estrecho como terapia empírica. Lo que si nos queda claro es que el uso de esquemas de amplio espectro sustancialmente altera los patrones de colonización de la flora intestinal⁴⁴, lo cual incrementa el riesgo sustancial de infecciones oportunistas –hongos-⁴⁵, promoviendo la flora multiresistente y con ello incrementa el riesgo de enterocolitis necrotizante subsecuente y muerte.

Planteamiento del problema

Se estiman aproximadamente una tasa de incidencia de 10-30/1000 recién nacidos vivos con una mortalidad de 30%. En nuestra población con una tasa de natalidad entre 5000-7000 nacimientos al año.

Con el propósito conocer los resultados del estudio comparativo para tratar de disminuir la morbi-mortalidad de los RNMBP en nuestra unidad.

El presente estudio intenta buscar los picos de morbi-mortalidad asociados con el empleo de terapéutica empírica en estos pacientes, siendo esto importante debido a que, además del tratamiento específico y la toma de cultivos, no podemos esperar el resultados de los mismos para tomar una decisión terapéutica, y así disminuir el empleo de múltiples esquemas de antibióticos, la colonización por oportunistas y con ello la morbi-mortalidad de este grupo de pacientes, prevenir los procesos infecciosos agregados y disminuir las complicaciones asociadas a fenómenos infecciosos.

Justificación

La sepsis neonatal temprana es un padecimiento infeccioso, con alta mortalidad, cuenta con guías de práctica clínica para el abordaje y manejo de estos pacientes, que de acuerdo con la flora y susceptibilidad propia de cada Unidad de Cuidados Intensivos se da tratamiento empírico.

Dado que continua siendo un problema de la medicina peri- y neonatal. Esto hace urgente establecer parámetros objetivos que permitan tomar decisiones oportunas para beneficiar la calidad de vida en estos pacientes dado que no podemos evitar ni su deterioro ni tampoco su mortalidad.

El primer paso para lograr esto será analizar la experiencia clínica, tanto en la literatura como en nuestro servicio por medio de un estudio retrospectivo, longitudinal y experimental de estos pacientes realizado en el Hospital General de México; en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

En neonatos, los síntomas de alarma tempranos de septicemia son mínimos, pero su curso es fulminante. Por lo tanto, el tratamiento en los pacientes en quienes se sospecha sepsis debe iniciarse sin retraso. Como la susceptibilidad microbiológica y antimicrobiana no es disponible de inmediato, usualmente se inicia tratamiento empírico con el objetivo de ser efectivo contra los patógenos más probables. A fin de orientar la prescripción empírica, es crucial controlar los cambios en el patrón de organismos causales y sus perfiles de susceptibilidad microbiana.

Si lográramos encontrar el mejor esquema empírico para nuestra población, nos permitiría sugerir o establecer una guía para el mejor tratamiento y seguimiento oportuno, antes de que las co-infecciones deterioren más a estos pacientes y afectaran aún más la calidad de vida de ellos y de sus familias.

Pregunta de investigación.

¿Cuál es el tratamiento empírico ideal en neonatos de muy bajo peso, que presentan Sepsis Neonatal Temprana en nuestra población?

Objetivo General

- Comparar la morbimortalidad de los recién nacidos de muy bajo peso con diagnóstico de Sepsis Neonatal Temprana.

a. Objetivo Especifico

- Describir cual es el tratamiento de mejor comportamiento y asociación de morbi-mortalidad en forma prospectiva de los pacientes neonatales con diagnóstico de Sepsis Neonatal Temprana, tratados con dos esquemas antimicrobianos empíricos, atendidos en el servicio de Neonatología de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General de México.

b. Objetivo Específico Secundario:

- Describir factores asociados a la morbimortalidad de esta población

Diseño del estudio

- Estudio de Cohorte, descriptivo, retrospectivo, observacional, longitudinal y experimental.

Población elegible

- Pacientes Recién Nacidos de Muy Bajo Peso con diagnóstico de Sepsis Neonatal Temprana, con ingreso directo a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, atendidos en el servicio de Neonatología del Hospital General de México, de cualquier sexo, durante 12 meses.

Criterios de selección

a. Criterios de inclusión:

Para esta investigación se incluyeron los RN con los siguientes criterios de inclusión:

- Ingreso directo a la UCIN, en sus primeras 24hrs de vida,
- Capurro menor de 35sdg,
- Que se les haya realizado onfaloclisia con control de hemocultivo,
- Hemocultivo en sus primeras 72hrs, y
- Peso al nacer menor de 1500grs.

b. Criterios de exclusión:

Se excluyeron expedientes de pacientes con diagnóstico de Sepsis Neonatal Temprana, que no cumplieran con los criterios de inclusión.

Ubicación del estudio

El estudio se realizó en el Hospital General de México, se obtuvieron los datos de pacientes Recién Nacidos de Muy Bajo Peso con diagnóstico de Sepsis Neonatal Temprana atendidos en el servicio de Neonatología en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

Variabes

VARIABLE	DEFINICION OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	
Sobrevida	Porcentaje de pacientes que viven un determinado tiempo después del diagnóstico. Para el caso sobrevida/ mortalidad	Cualitativa	Sobrevida/ mortalidad
Mortalidad	Inverso a sobrevida.	Cualitativa	Sobrevida/ mortalidad
Genero	Condición orgánica que distingue a un varón de una mujer. Conjunto de individuos que tienen un mismo sexo (femenino o masculino).	Cualitativa Nominal dicotómica	Femenino / Masculino
Edad materna	Edad de la madre del paciente en años al momento del nacimiento,	Cualitativa	Años
Numero de gesta materna	Numero de gesta de la madre al momento del nacimiento del producto.	Cualitativa	No. Eventos
Vía de nacimiento	Vía de obtención del producto. Para lo cual será vía vaginal o vía cesárea.	Cualitativa	Parto/ Cesárea
Egreso	Salida de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales	Cualitativa	Si/no
Antibioticoterapia empleada	Esquema profiláctico empírico empleado. Para este estudio en Grupo A: ampicilina/ cefotaxima y Grupo B: ampicilina/ amikacina.	Cualitativa	Ampicilina/ Cefotaxima o Ampicilina/ Amikacina

Metodología

1. Se identificaron los pacientes en la libreta de ingresos del servicio de Neonatología con diagnóstico de Sepsis Neonatal Temprana, con Peso al Nacimiento menor de 1500gr, Capurro menor de 35 sdg, e ingreso directo a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en sus primeras 24 horas de vida.
2. Se revisaron los expedientes resultantes y se confirmó inicialmente el diagnóstico de los pacientes de Sepsis Neonatal Temprana, una vez corroborado se obtuvo la información de dichos expedientes en el formato de recolección de datos elaborado expresamente para este proyecto con las variables arriba descritas.

Análisis estadístico e interpretación de datos

Se efectuó una descripción de las variables mediante tendencias de central y de dispersión para las variables continuas y para las categóricas se analizaron frecuencias y/o proporciones.

Se solicitó ayuda de un especialista en Epidemiología y Análisis Estadístico con lo cual se realiza el análisis estadístico.

Para el análisis estadístico se empleó como

- I) ESTADISTICA DESCRIPTIVA, mediante:
 - a) tablas de frecuencias,
 - b) medidas de tendencia central : media, aritmética, mediana y moda,
 - c) medidas de dispersión: rango, rango intercuilítico, desviación estándar y percentiles
 - d) tablas de contingencia
 - e) graficas: histogramas, de caja-bigote, graficas ANOVA para la comparación de promedios y medianas.
- II) ESTADISTICA INFERENCIAL, para la comparación de las respuestas se emplearon los métodos estadísticos:
 - a) Análisis de varianza (ANOVA paramétrico) de Fisher de uno y dos factores
 - b) Prueba Post ANOVA de Tukey para las comparaciones múltiples
 - c) Para medir el grado de asociación entre dos variables nominales se aplicó la Prueba de Independencia Ji-cuadrada de Pearson
- III) SOFTWARE ESTADÍSTICO: Statistica 8

Consideraciones éticas

En base al Artículo 17 de la Ley General de Salud en materia de Investigación en seres humanos este estudio no tuvo ningún riesgo ya que se trató de un trabajo descriptivo y retrospectivo donde se guardó la confidencialidad de los datos protegiendo la identidad de los pacientes en todo momento por lo que no se manejaron nombres, ni domicilios y tampoco fue necesario un consentimiento informado.

Resultados

Se incluyeron n=64 registros de pacientes recién nacidos de muy bajo peso con el diagnóstico de Sepsis Neonatal Temprana desde febrero 2013 a enero 2014. Los cuales representan el 17.9% (64/357 ingresos/año).

Se comparan dos grupos de pacientes de 6 meses, donde Grupo A, de febrero 2013-julio 2013 VS Grupo B de agosto-2013-enero2014.

Se observa como el en GRUPO A, el total de pacientes fue 30, de los cuales del género masculino fueron 53%(16/30) con un porcentaje de fallecimiento para el género masculino de 50% (8/16) y del género femenino con un total de 46.6%(14/30) que en nos dan un porcentaje de fallecimiento del 42.8% (6/14) que en suma total del grupo nos dan finados/total 14/30 (46.6%).

Y para el GRUPO B, donde el total es de 34 pacientes, de los cuales el 41.1% (14/34) son del género femenino y de estos el porcentaje de fallecimiento es del 42.8% (6/14) y para el género masculino con un total de 20/34 (58.8%) de los cuales el 30% (6/20) fallecieron, entre ambos nos da finados/total de 12/34 (35.29%) como se muestra en el Tabla 1 y Tabla 2.

	GRUPO	SOBREVIDA	FEMENINO	MASCULINO	TOTAL
	AMPICILINA/CEFOTAXIMA	SOBREVIVIENTE	8/14	8/16	16/30
%			57.1%	50%	53.3%
	AMPICILINA/CEFOTAXIMA	FALLECIDOS	6/14	8/16	14/30
%			42.8%	50%	46.6%
	TOTAL		14	16	30
%			46.6%	53.3%	
	AMPICILINA/AMIKACINA	SOBREVIVIENTE	8/14	14/20	22/34
%			57.14%	70%	64.7%
	AMPICILINA/AMIKACINA	FALLECIDO	6/14	6/20	12/34
%			42.8%	30%	35.29%
	TOTAL		14	20	34
%			41.17%	58.82%	

TABLA1. Se observa, la sobrevida VS la mortalidad en ambos Grupos

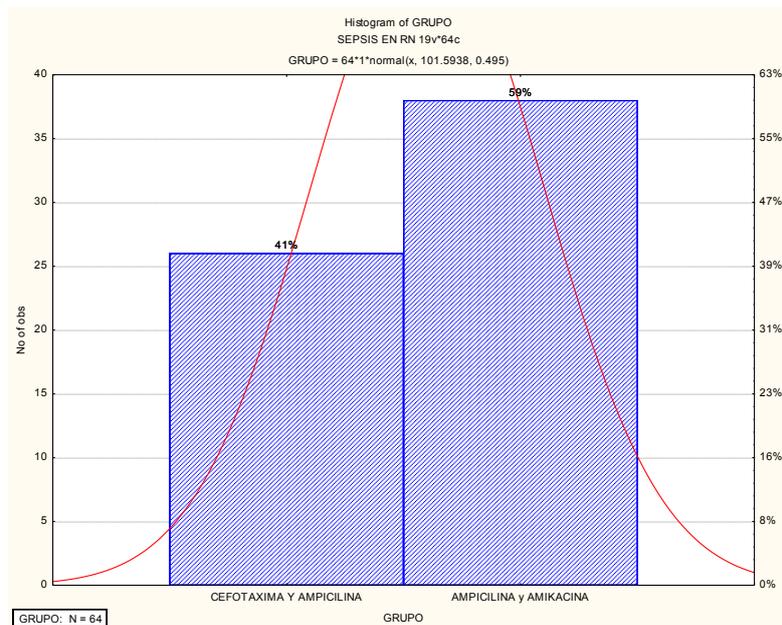


Tabla2. Histograma, donde se observa la sobrevida en ambos grupos

En relación con el número de gestas y el empleo del esquema antimicrobiano, pudimos relacionar el número de gestas con la prematuridad, la sepsis temprana y la mortalidad, se observa en el GRUPO A como en gesta 1 tienen una sobrevida del 46.67% y en gesta 5 del 13.33%, comparado con el GRUPO B donde para las gesta 1 la sobrevida es del 33.33% y para gesta 5 del 4.17%,

Si relacionamos la vía de nacimiento, con el riesgo de fallecimiento podemos observar que en el GRUPO A si la vía de nacimiento es cesárea fallecen el 63.64%, y en el mismo grupo si la vía es por parto eutócico fallecen el 36.36%; observamos de igual modo en el GRUPO B que si la vía de nacimiento es por cesárea fallecen el 64.29% y si es por parto eutócico el 35.71%.

En relación al egreso de UCIN y la sobrevida, al pasar a la Unidad Terapia Intermedia se observa que tanto para el grupo A como para el GRUPO B el 100% de los que permanecen en UCIN fallecen con p significativa (Tabla3).

Statistics: SOBREVIDA 2(2) x TERAPIA INTERMEDIA(2) (SEP)			
Subtable within: GRUPO:AMPICILINA y AMIKACINA			
Statistic	Chi-square	df	p
Pearson Chi-square	38.0000	df=1	p=.00000
M-L Chi-square	50.0163	df=1	p=.00000
Yates Chi-square	33.8238	df=1	p=.00000
Fisher exact, one-tailed			p=.00000
two-tailed			p=.00000
McNemar Chi-square (A/D)	-----	-----	-----
(B/C)	2.13157	df=1	p=.14430

Tabla 3. Relación de sobrevida con traslado a Terapia Intermedia (UTIN).

En relación con el peso al nacer se observa una media para el GRUPO A de 1105 gr \pm 232 y para el GRUPO B de 1126 \pm 250g. Los de mayor peso tienen mayores probabilidades de sobrevida. Tabla 4.

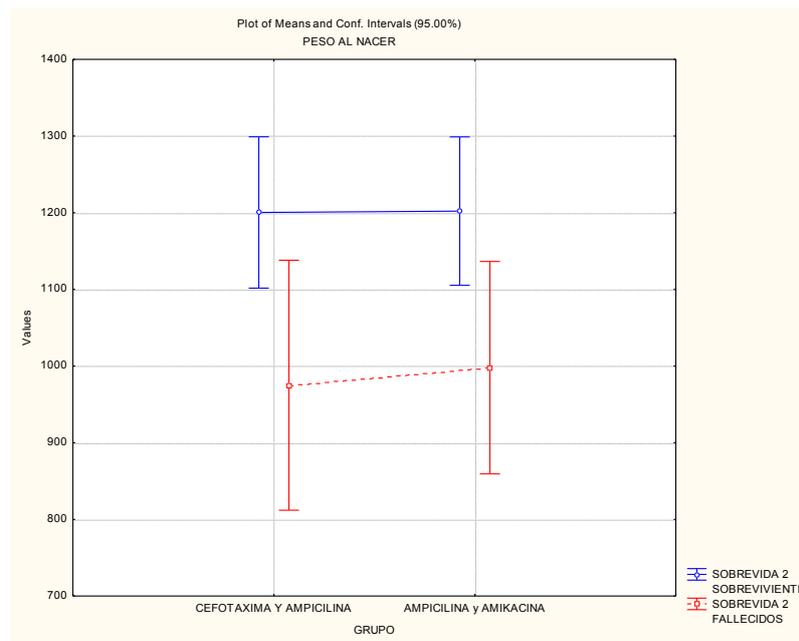


Tabla 4. Relación entre peso al nacer y sobrevida contra esquema antimicrobiano empleado.

En cuanto a la media para la edad materna en el GRUPO A fue de 25.3 años \pm 7.4 y en relación con el grupo B fue de 24.6 años \pm 7.08. Tabla 5

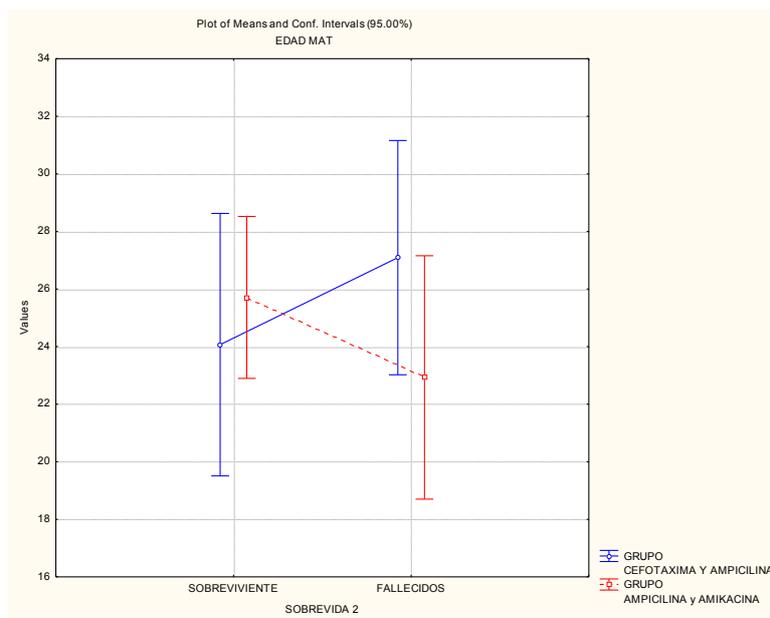


Tabla 5. Relación entre grupos, edad materna y mortalidad

En cuanto al desarrollo de los hemocultivos, se encontraron únicamente 3/64 (4.6%), los cuales se dieron en el Grupo A, en los primeros 6 meses de esta investigación, con desarrollo de *M morgagnii*, *Sth epidermidis*, *E coli*.

Discusión

Se encontraron sesgos de reporte en muchos de los expedientes clínicos, lo que dificulta el análisis de los datos y debilita las conclusiones del presente estudio, sin embargo, dado que es una enfermedad con una tasa de incidencia frecuente, el análisis de la información encontrada cobra relevancia para la elaboración de sugerencias de práctica clínica y para la realización de más investigaciones para esclarecer éstos hallazgos.

De acuerdo con los hallazgos en el presente, para el Grupo A (30/64) tratados con ampicilina/cefotaxima de febrero a julio 2013, de este grupo fallecieron el 46.6%(14/30), de los cuales el 20% (6/30) fueron mujeres y el 26.6%(8/30) varones y para el Grupo B (34/64) tratados con ampicilina/amikacina de agosto 2013 a enero 2014, de los cuales fallecieron el 56% (12/34), en este grupo el 17%(6/34) fueron femeninos y el 17% (6/34) fueron del género masculino.

Se puede concluir que los pacientes que fueron tratados con ampicilina-cefotaxima (grupo A) tienen un porcentaje del 11.31% mayor de fallecimientos que el grupo B, y en este grupo la sobrevida fue mayor en el género femenino.

Se consideró en ambos grupos tratamiento como factor de riesgo el número de gestas en la madre, se observa que en el GRUPO A la sobrevida es mayor, mientras es menor el número de gestas; y para el GRUPO B la sobrevida es mayor entre menor sean las gestas y es semejante también en el número de gestas. En ambos grupos la sobrevida es mayor mientras menor sea el número de gesta.

En relación a la cesárea-fallecimientos, para el GRUPO A la cesárea fue un factor de riesgo con 64%, igualmente en GRUPO B fallecen el 64%

No importa el esquema, el factor de riesgo fue la cesárea con p significativa de p 0.00796.

El desarrollo bacteriano en esta serie fue solo en el grupo A, de 3/64 (4.6%) tal, de los cuales 2/3(66%) fallecieron y sobrevivió 1/3 (33%) y para el GRUPO B no hubo desarrollo bacteriano.

Otra variable estudiada es la gravedad de los pacientes establecida a través de la estancia de la UCIN y su traslado a UTIN por mejoría. Para el GRUPO A el 93% de los sobrevivientes estuvo en UTIN y el 7% en la UCIN, de los q fallecieron en este grupo el 100% se mantuvieron en la UCIN. En grupo B, los q sobrevivieron el 100% su estancia fue la UTIN. El factor de riesgo es mantenerse en UCIN, esto con p significativa 0.0002 p ambos grupos.

Otro factor de riesgo es el peso al nacer, para el GRUPO A fueron de 1010 a 1200grs, y para el GRUPO B fue de 1040 a 1210grs.

La edad materna es otra variable estudiada GRUPO A con una media de 22.27 años y para el GRUPO B de 22.28 años. La edad materna no es un factor de riesgo para la presentación de sepsis, en este grupo.

El Apgar al 1er min para el GRUPO A, el Apgar va de 5-6, y para el GRUPO B, de 5-6.5; A los 5min el Apgar es mejor, igualmente la sobrevida fue mayor en ambos grupos.

Lo cual significa que el Apgar es factor pronóstico para sobrevida.

Capurro son similares en ambos grupos.

Conclusiones

Por ser un hospital general, al cual acude población abierta, con pobre control prenatal y madres sin seguimiento ginecológico, así como de pobre estrato socioeconómico, en algunos casos solo pudimos rescatar algunos datos, ya que los expedientes han sido depurados, por lo que el sesgo que habrá que contemplar para este proyecto es el sesgo de registro.

Como conclusiones finales podemos establecer que: el empleo de ampicilina-cefotaxima (grupo A) incrementa hasta 11.31% el riesgo de mortalidad, como ya se ha discutido el empleo de cefalosporinas de 3era generación como esquema empírico en SNT aumenta la proliferación de bacterias, favoreciendo multiresistencia lo que condiciona al uso de múltiples esquemas, y riesgo de complicaciones como infecciones oportunistas y enterocolitis. Necrotizante, que incrementan la mortalidad.

Como otros factores que minimizan la morbimortalidad de esta población se encuentran: ser del género femenino, un número de gesta menor, nacer por parto, y el pronto traslado a UTIN.

El desarrollo bacteriano en esta serie fue <5% como se reporta en otros estudios, sin embargo ante la clínica, no podemos retrasar el tratamiento hasta tener un hemocultivo positivo.

El peso, la edad materna y el Capurro no parecen tener valor estadísticamente significativo como factores de riesgo.

La metodología de este estudio puede ayudar a disminuir la incidencia y la morbimortalidad en nuestra población. Es necesario ampliar el número de pacientes y tiempo de estudio para determinar y establecer más y mejores medidas profilácticas para disminuir la mortalidad en nuestro hospital.

Todas estas sugerencias deberán ser probadas en factibilidad y utilidad en un estudio prospectivo.

Referencias bibliográficas

1. Islas-Domínguez y cols. Septicemia neonatal temprana ¿Cuándo iniciar antibióticos? Rev. Mex Pediatr 2012; 79(1); 12-17
2. Puopolo KM. Epidemiology of neonatal early-onset Sepsis. NeoReviews. 2008; 9 (12):e571-e579.
3. Gustave Falciglia, Joseph R. Hageman, Michael Schreiber and Kenneth Alexander. Antibiotic Therapy and Early Onset Sepsis. Neoreviews 2012;13;e86
4. Guías Clínicas del Departamento de Neonatología 2011. Hospital Infantil de México "Federico Gómez".
5. B Muller-Pebody y cols. iCAP Group (Improving Antibiotic Prescribing in Primary Care). Empirical treatment of neonatal sepsis: are current guidelines adequate? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2011
6. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. N Engl J Med. 2002;347(4):240-247. //
7. Gustave Falciglia, Joseph R. Hageman, Michael Schreiber and Kenneth Alexander. Antibiotic Therapy and Early Onset Sepsis. Neoreviews 2012;13;e86
8. B Muller-Pebody y cols. iCAP Group (Improving Antibiotic Prescribing in Primary Care). Empirical treatment of neonatal sepsis: are current guidelines adequate? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2011;96:F4-F8. //
9. Modi N, Doré CJ, Saraswatula A, et al. A case definition for national and international neonatal bloodstream infection surveillance. Arch Dis Child Fetal Neonatal. Ed 2009; 94:F8-12.
10. Richard A. Polin and The Committee on Fetus and Newborn. Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. Pediatrics 2012;129;1006.
11. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics.2010;126(3):443-456. //
12. Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: estimation of odds ratios by critical literature review. Pediatrics 1999;103(6).
13. Zaidi AK, Thaver D, Ali SA, Khan TA. Pathogens associated with sepsis in newborns and young infants in developing countries. Pediatr Infect Dis J. 2009; 28(suppl 1):S10-S18 //
14. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, et al; National Institute of Child Health and Human Development. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003. Pediatr Infect Dis J. 2005;24(7):635-639 //
15. Gustave Falciglia, Joseph R. Hageman, Michael Schreiber and Kenneth Alexander. Antibiotic Therapy and Early Onset Sepsis. Neoreviews 2012;13;e86
16. Center for Disease Control. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. 2002. <http://www.cdc.gov/mmwr/mmwrhtml/rr511a1.htm> //
17. Chapter 9: Infection. Acute Care of at risk Newborn (ACoRN) Neonatal Society. First Edition. 2010 Update.
18. Newton ER, Clark M. *Group B Streptococcus* and preterm rupture of membranes. Obstet Gynecol.1988;7(2):198-202.
19. Nambiar S, Singh N. change in epidemiology of health care-associated infection in a neonatal intensive care unit. Pediatr Infect Dis J 2002;21:839-42. //
20. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infection continues in the National Institute of Child Health Human Development Neonatal Research Network, 2002-3. Pediatr Infect Dis J 2005;24:635-9
21. 2010 Guidelines for the Prevention of Perinatal Group B Streptococcal (GBS) Disease. (<http://cdc.gov/groupbstrep/guidelines/index.html>).

22. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002;347(4):240-247 //
23. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, et al, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Early onset neonatal sepsis, the burden of group B Streptococcal and E coli disease continues. *Pediatrics* 2011;127(5):817-826.
24. Rodriguez H. Sepsis neonatal por *S. pyogenes*. *Acta Med Costarrica* 2009;51(3):175-8. Ramirez S. etiología de la sepsis neonatal en una unidad hospitalaria de segundo nivel. *Salud Publica Mex* 2007;49 (6) 391-3.
25. B Muller-Pebody y cols. iCAP Group (Improving Antibiotic Prescribing in Primary Care). Empirical treatment of neonatal sepsis: are current guidelines adequate? *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2011;96:F4-F8.
26. Baker CN, Thomsberry C, Facklam RR. Synergism, killing kinetics and antimicrobial susceptibility of group A and B streptococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 1981;19(5):716-725. //
27. MacGowan A, Wootton M, Bowker K, Holt HA, Reeves D. Ampicillin-aminoglycoside interaction studies using *Listeria monocytogenes*. *J Antimicrob Chemother.* 1998;41(3):417-8
28. Chapter 9: Infection. Acute Care of at risk Newborn (ACoRN) Neonatal Society. First Edition. 2010 Update
29. Begué P, Floret D, Mallet E, et al. Pharmacokinetics and clinical evaluation of cefotaxime in children suffering with purulent meningitis. *J Antimicrob Chemother.* 1984;14(supplB):161-5
30. Bryan CS, John JF, Jr, Pai MS, Austin TL. Gentamicin vs Cefotaxime for therapy of neonatal sepsis. Relationship to drug resistance. *Am J Dis Child* 1985;139(11):1086-9.
31. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR. Empiric use of ampicillin and cefotaxime, compared with ampicillin and gentamicina, for neonates at risk for sepsis is associated with an increased risk of neonatal death. *Pediatrics.* 2006; 117(1):67-74. //
32. Manzoni P, Farina D, Leonessa M, et al. Risk factors for progression to invasive fungal infection in preterm neonates with fungal colonization. *Pediatrics* 2006;118(6):2359-64.
33. Nizet V, Kelin JO. Bacterial sepsis and meningitis. In Remington JS, Klein JO, Wilson Christopher B, Nizet V, eds. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant.* 7th ed. Philadelphia, PA Saunders 2010:222-275.
34. Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW. Long SS, eds. *Red Book, 2009. Report of the Committee on Infectious Disease.* 28th ed. Elk Grove Village, IL. American Academy of Pediatrics, 2009.
35. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, et al; NICHD Neonatal Research Network Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009;123(1):58-66. //
36. Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr* 2011;159(3):392-7. //
37. Alexander VN, Northup V, Bizzarro MJ. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr,* 2011;159(3):392-7
38. B Muller-Pebody, A P Johnson y cols. Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate?. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2011;96 F4-F8
39. P Brian Smith and D K Benjamin Jr. Choosing the right empirical antibiotics for neonates. NIH. *Arch Dis Child Fetal* 2011; 96(1)
40. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, et al. Empiric use of ampicillin and cefotaxime, compared with ampicilina and gentamicin, for neonates at risk for sepsis is associated with an increased risk of neonatal death. *pediatrics* 2006;117:67-74.
41. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:635-639
42. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *pediatrics* 2009;123:58-66

43. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:635-639.
44. Gewolb IH, Schwalbe RS, Taciark VL, et al. Stool microflora in extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal ed* 199;80 F167-173
45. Cotten CM, McDonald S, Stoll B, et al. The association of third-generation cephalosporin use and invasive candidiasis in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics* 2006;118:717-722.