



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

EFFECTIVIDAD DE LOS ESQUEMAS EMPÍRICOS DE  
ANTIBIÓTICOS USADOS EN LA TERAPIA DE SEPSIS  
NEONATAL EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA. PERÍODO  
SEPTIEMBRE 2015 – MARZO 2016. HOSPITAL INFANTIL DE  
MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

NEONATOLOGÍA

PRESENTA

DRA. SARA MARÍA MALDONADO VIVANCO

DIRECTOR DE TESIS: DR. RAÚL VILLEGAS SILVA



Ciudad de México, Febrero 2017



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.

Sara M Maldonado Vivanco

---

**DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO**  
**DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**



---

**DIRECTOR DE TESIS**  
**DR. RAUL VILLEGAS SILVA**  
**JEFE DE DEPARTAMENTO DE NEONATOLOGÍA**

## DEDICATORIA

Existen situaciones en la vida que exigen mucha dedicación de nuestra parte y puedo decir que culminar este trabajo ha sido una de ellas; he invertido tiempo y esfuerzo, únicamente quienes me conocen y han estado conmigo son testigos de lo que estoy diciendo. Como no puedo retribuirles todo lo que me han dado les entrego una pequeña parte de este gran proyecto pues sin ustedes no hubiera sido posible.

A Dios porque es el origen de todo; crea las situaciones necesarias para que mi vida sea mejor y aún en las que son complicadas puedo sentir su protección.

A mi hijo, eres el motor que me impulsa a ser una mejor persona cada día, quiero ser el mejor ejemplo que puedas tener.

A mi papá, no pude haber tenido mejor guía que tú en la vida; me formaste, no solamente con las enseñanzas que me decías sino con tu ejemplo diario y no existe mejor forma de aprender que observando.

A mi gran y hermosa familia, ocupan un lugar muy importante en mi corazón, todos en sus distintas formas de ser me han dado su apoyo constante y oportuno. La diversidad es buena, estoy feliz de tenerlos.

A mi mejor amigo de toda la vida, Douglas estás conmigo en todo momento y siempre puedo contar con tu ayuda incondicional sin importar los horarios.

A mi jefe, Dr. Raúl Villegas; es un maestro que se ha preocupado sinceramente por mi aprendizaje y desarrollo profesional, siempre ha hecho más de lo que cabría esperar y puedo decir que lo respeto y admiro grandemente; es un ejemplo a seguir, considere que eso no se lo puedo decir a muchas personas.

A mis profesores, con sus distintas formas de ser y enseñar me han compartido sin reservas sus conocimientos que ahora formarán parte de los míos y me guiarán a ayudar a muchas otras personas.

A mis amigos de especialidad, han sido parte importante de este camino, no hubiera sido igual sin ustedes, puedo decir que son más que compañeros, son mis amigos y me alegro de tenerlos.

A mis amigos en todo el mundo, generalmente se dice que los verdaderos amigos son muy pocos y que los conoces realmente cuando las situaciones se tornan complicadas ya que te pueden rodear muchas personas cuando las cosas están marchando bien. Puedo decir que tengo más de los que pensaba; algunos de hace varios años, no tantos como para

Sara M Maldonado Vivanco

sentirse mal, otros que acabo de conocer pero sin importar el tiempo que lleven siendo parte de mi vida hoy celebro este día con ustedes.

A todos aquellos que de diferentes formas aportaron para que este día se convirtiera en una realidad, porque creyeron en mí.

Sé que no existe una sola persona en el mundo que sea perfecta pero al hacer esta dedicatoria pude darme cuenta que aunque estoy rodeada de muchas personas imperfectas son exactamente lo que necesito en mi vida y no podría estar más feliz por eso.

Sara

## CONTENIDO

1. RESUMEN .....	3
2. INTRODUCCIÓN .....	4
Etiopatogenia .....	5
3. MARCO TEÓRICO .....	7
Transmisión Vertical.....	7
Transmisión Nosocomial .....	8
Etiopatogenia .....	10
Complicaciones de la Sepsis Neonatal.....	13
Terapéutica.....	13
ATB de primera línea (ampicilina y gentamicina) .....	16
b. Vancomicina y oxacilina .....	17
c. Cefalosporinas de tercera generación .....	18
d. Uso de carbapenémicos .....	18
e. Profilaxis antifúngica.....	19
Prevención del Shock Séptico .....	20
4. ANTECEDENTES.....	26
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	27
6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	28
8. OBJETIVOS .....	30
9. MÉTODOS .....	31
Tipo de Estudio: .....	31
Área de Estudio:.....	31
Universo:.....	31
Muestra:.....	31
Técnica de Recolección de la Información:.....	31
Instrumento de Recolección de Datos: .....	31
Análisis Estadístico: .....	31
Criterio de Exclusión.....	31
11. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	33

<a href="#">12. DEFINICIÓN</a> DE VARIABLES .....	34
<a href="#">13.</a> RESULTADOS FINALES.....	36
14. DISCUSIÓN.....	39
15. CONCLUSIONES .....	42
16. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO .....	43
17. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	44
18. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS ESTA EN DIFERENTES ÓRDENES LAS CITAS .....	45
ANEXO 1.....	48

## 1. RESUMEN

El presente es un estudio de cohorte retrospectivo, desarrollado en la sala de cuidados intensivos neonatales del Hospital Infantil de México, durante los años 2015- 2016, con una muestra de 155 neonatos diagnosticados con sepsis nosocomial. De ellos se tomaron 37 para validar la hipótesis descartando todos aquellos que pudiesen presentar antecedentes de factores de riesgo de transmisión vertical, tales como la cervicovaginitis materna (42,48%), corioamnionitis (3,87%), ruptura prematura de membranas mayor a 24 horas (4,52%), uso de corticoides prenatales (12,26%), IVU materna, entre otros. El objetivo principal fue demostrar la eficacia de la antibiòticoterapia empírica y comparar los esquemas A y B, en cuanto a su impacto en la rotación de esquema antibiòtico, tasa de mortalidad y cultivos positivos en el RN.

Dentro de los resultados se obtuvo, que el 73% de los neonatos tuvieron edad gestacional de 37 a 40 SG al nacer, el 41% tenían de 0 a 6 días de nacidos al momento del diagnóstico de sepsis, el 85,1% presentaron una puntuación APGAR de 7 a 9 a los 5 minutos de vida. 57,42% nacieron por cesárea, el 80,65% no fueron sometidos a reanimación en sala de parto. Un 10,97% recibió surfactante, siendo el 23% RN pretérmino. El 56,13% fueron sometidos al esquema A de antibiòticoterapia empírica (ampicilina + amikacina), un 36,77% el esquema B (cefalosporinas + amikacina), 23,23% esquema C (meropenem + vancomicina) y un 11,61% esquema D (otros esquemas). Únicamente un 22% de RN presentaron crecimiento bacteriano en sus cultivos de líquidos o secreciones corporales. El germen más usualmente aislado fue el *Staphylococcus epidermidis* (coagulasa negativo) (10,32%), seguido de *Klebsiella pneumoniae* (1,29%), *Escherichia coli* (Blees positivo) (1,29%), y porcentajes restantes para *Acinetobacter ursigni*, *Burkordelia gladoli*, *Enterococo faecalis* y *Staphylococcus lugdunensis*.

La razón de productos cruzados y su significancia estadística evidenció que el esquema B es superior en eficacia clínica al esquema A, únicamente en su impacto sobre la tasa de mortalidad (OR= 1,09), más no en la reducción de la rotación de esquemas ATB (OR=0,52), o en la positividad de cultivos corporales, hemocultivos y urocultivos (OR=0,67).

**Palabras clave:** Sepsis nosocomial, antibiòticoterapia empírica, eficacia, mortalidad.

## 2. INTRODUCCIÓN

Según la OMS, la cifra de fallecimientos neonatales a nivel mundial asciende a 5 millones por año, 98% de los cuales suceden en países en vías de desarrollo (Alonso Zea Vera 2014, April), debido a causas tales como prematuridad, sepsis y asfixia perinatal (Natalia C. Carvalho 2010). La incidencia de sepsis neonatal a nivel mundial, se encuentra alrededor del 1,2% del total de nacidos vivos en países desarrollados, pero asciende hasta el 20-40% en países en vías de desarrollo (Miguel Angel González 2006).

La tasa de mortalidad en el neonato (0- 28 días) asociado a sepsis – la cual oscila entre el 8 al 10%, ascendiendo hasta el 25% en neonatos menores a 1500 g-, ya sea por transmisión vertical, adquisición nosocomial, o comunitaria, obliga al equipo de salud a la administración de antibióticoterapia empírica, e inicio antes de recibir o conocer el resultado de los estudios bacteriológicos, una vez recogidas las muestras para ellos, incluyendo punción lumbar.

Se inicia antibióticoterapia ante la sospecha clínica, entre cuyos signos se consideran: falta de termorregulación, rechazo a la succión, vómitos, distensión abdominal, ictericia, hepatomegalia, distrés respiratorio, cianosis, apneas, irritabilidad, hipertonia o hipotonía, convulsiones, fontanela tensa. En estadio más avanzado, signos y síntomas cardiocirculatorios como hipotensión, llenado capilar lento, pulso débil, palidez generalizada, y signos hematológicos como la púrpura y manifestaciones hemorrágicas (Kimberly G Lee 2015)

Un 20-25% de las sepsis se asocian a meningitis, por lo cual el estudio de diagnóstico debe asociarse a cultivo de líquido cefalorraquídeo, de forma adicional a los regulares exámenes complementarios (biometría hemática, hemocultivo, procalcitonina, proteína C reactiva). Si la clínica se presenta posterior a las 72 horas de vida, se sospecha sepsis nosocomial, únicamente será vertical o temprana si el cultivo es confirmatorio para gérmenes asociados típicos.

Según la OPS, en sus protocolos oficiales del AIEPI neonatal: “La mortalidad neonatal, es el indicador básico para expresar el nivel de desarrollo y calidad de atención del recién nacido en un área geográfica o servicio”. (Organización Panamericana de la Salud 2009).

La Clasificación Internacional de Enfermedades, CIE10 , agrupa según diagnósticos esta patología de la manera siguiente:

<b>Código CIE -10</b>	P36 Sepsis bacteriana del recién nacido P36.0 Sepsis del recién nacido debida a estreptococo del grupo B P36.1 Sepsis del recién nacido debida a otros estreptococos y a los no especificados P36.2 Sepsis del recién nacido debida a <i>Staphylococcus aureus</i> P36.3 Sepsis del recién nacido debida a otros estafilococos y a los no especificados P36.4 Sepsis del recién nacido debida a <i>Escherichia coli</i> 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 P39 Otras infecciones específicas del período perinatal P37.5 Candidiasis neonatal
-----------------------	--

### **Etiopatogenia**

Los factores comúnmente asociados a riesgo de sepsis nosocomial, incluyen además: insuficiencia de personal, insuficiente desinfección de áreas y termocunas, incumplimiento de las medidas estrictas de bioseguridad en el área, uso de biberones contaminados, administración de fórmulas parenterales no preparadas en condiciones estériles, uso de sondas nasogástricas a repetición, no recambio de catéteres o de sondas vesicales periódico, prematurez (Cinthya Yanet Tijerina 2011). Su incidencia varía, pudiendo presentarse desde un 16,5% hasta un 33% en países en vías de desarrollo (Gutiérrez Benjumea A 2012).

En los recién nacidos a término, infección de la piel por *Staphylococcus aureus* (ambos *meticilino-sensibles* y *resistentes a la meticilina*) es el germen más frecuente de la infección nosocomial. Aunque los trabajadores de salud pueden ser portadores nasales de *S. aureus* y potenciales de infección, las madres también pueden ser reservorios. A menudo, las infecciones no se manifiestan hasta que el recién nacido está en casa.

En recién nacidos de muy bajo peso al nacer (RNMBPN; < 1500 g), los microorganismos Gram-positivos causan aproximadamente el 70% de las infecciones, la mayoría de ellas con *Staphylococcus coagulasa-negativos*. En cambio los microorganismos Gram-negativos, como *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter* y *Serratia*, causan alrededor del 20%. Los hongos (*Cándida albicans* y *C. parapsilosis*) causan alrededor de un 10%. Los patrones de infección (y de la resistencia a antibióticos) varían entre instituciones y unidades y varían a través del tiempo.

El inicio de la terapéutica debe ser empírica, según los protocolos clínicos empleados en los respectivos servicios de neonatología, basados en la evidencia y autorizados respectivamente como esquemas de primer, segundo, tercer orden. La cobertura debe ser mixta, tanto para *flora Gram positiva* como *Gram negativa*. Una vez que se reciba el resultado del cultivo y antibiograma, se deberá proceder según la sensibilidad identificada del germen. La duración del esquema no debe ser menor a 10 a 14 días, excepto que se proceda por alguna causa específica a realizar rotación del esquema antibiótico.

El objeto del presente estudio, es demostrar la eficacia de los esquemas de antibióticoterapia empírica administrados a neonatos con sepsis nosocomial, en un comparativo entre sus tasas de rotación antibiótica, tasa de mortalidad y resultados de sus cultivos corporales.

### 3. MARCO TEÓRICO

Se entiende por sepsis neonatal aquella situación clínica derivada de la invasión y proliferación de bacterias, hongos o virus en el torrente sanguíneo del recién nacido (RN) y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida (Ana Paula de Souza, Diagnósticos de enfermería de recién nacidos con sepsis en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal. 2014), si bien actualmente se tiende a incluir las sepsis diagnosticadas después de esta edad, en recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP). Consiste en la respuesta inflamatoria sistémica frente a la infección (SIRS), que genera una reacción generalizada en órganos distantes e induce disfunción orgánica múltiple, con hipotensión e hipoperfusión denominándose entonces sepsis severa (Orfali. 2004). La sepsis severa cuya hipotensión no responde a la expansión con líquidos es el shock séptico. Y al cuadro SIRS-sepsis, se denomina Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple, cuyas siglas en inglés se resumen en MODS. Disfunción es la incapacidad de conservar la homeostasis sin intervención terapéutica.

Según estimaciones de la OMS, en países en vías de desarrollo, aproximadamente el 20 % (Jeannegda Valverde 2007) de los RN evoluciona con sepsis neonatal. Su incidencia en países desarrollados oscila entre 1/500 a 1/1600 RN; en Hospitales especializados a cerca de 1/1000 RNT y 1/230 RN de bajo peso, para RN prematuros entre 1000 a 1500 gramos se ha reportado 164/1.000 -nacidos vivos, y su tasa de mortalidad es tres veces superior a los niños a término.

Existen dos tipos, según su forma de transmisión: sepsis vertical (temprana), y sepsis nosocomial (tardía) (José Luis Tapia 2007) (Fernandez Colomer 2010).

Transmisión Vertical (Coto Cotallo 2006).

Los gérmenes inicialmente se localizan en el canal genital, y debe considerarse diagnóstico de sepsis siempre que se obtenga cultivo positivo en exudado de canal vaginal durante las 2 semanas anteriores al parto, por lo cual es importante cubrir con esquemas de amplio

espectro para floras bacterianas mixtas (Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología mayo 2013). Madres con baja inmunidad ante infecciones por *S. agalactiae* (menor cantidad de anticuerpos específicos) son más propensas a bacteriuria asintomática, y la historia materna es crucial para determinar sepsis de transmisión vertical. Los patógenos por diversos mecanismos pueden conllevar a partos prematuros espontáneos, ruptura de membranas amnióticas 18 horas antes del parto y corioamnionitis (fiebre materna, dolor abdominal, taquicardia fetal y líquido amniótico maloliente).

### **Transmisión Nosocomial**

Su agente causal son los patógenos de los servicios hospitalarios de neonatología (principalmente UCI neonatal), por ende sus factores de riesgo, entre otros serían:

- Flora patógena resistente consecuencia de la elevada utilización y rotación de antibióticos en dichos servicios.
- Insuficiencia de personal (ratio profesional de salud/RN inadecuado)
- Insuficientes medidas de bioseguridad, limpieza y desinfección del área y sus superficies.
- Insuficiente aplicación de la higiene de manos después de manipulación entre paciente y paciente, que favorece la contaminación cruzada.
- Contaminación de equipos de diagnóstico (estetoscopios, termómetros, sondas, termocunas).

La contaminación del neonato, una vez invadido el torrente circulatorio posterior a atravesar la barrera cutánea-mucosas, ocasiona división logarítmica bacteriana, y a menor resistencia inmune, como es el caso de neonatos prematuros (menos citoquinas, complementos e inmunoglobulinas circulantes), mayor gravedad del cuadro clínico y susceptibilidad ante complicaciones.

Se realiza el siguiente comparativo nemotécnico entre sepsis de inicio temprano y tardío (Ministerio de Salud Pública del Ecuador 2015):

Parámetros	Sepsis de Inicio Temprano	Sepsis de Inicio Tardío
Transmisión	Vertical	Horizontal – nosocomial
Inicio	Antes de 72 horas de vida	A partir de las 72 horas
Gérmenes asociados	<p>Los localizados en canal del parto.</p> <p>Países desarrollados:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Streptococo grupo B</li> <li>• Escherichia coli</li> </ul> <p>Países en vías de desarrollo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klebsiella</li> <li>• S. aureus</li> <li>• Listeria monocitogenes</li> </ul>	<p>Gérmenes procedentes del entorno hospitalario:</p> <p>Grampositivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Staphylococcus epidermidis</li> <li>• S. coagulasa negativo</li> </ul> <p>Gramnegativos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Escherichia coli</li> <li>• Klebsiella pn.</li> <li>• Enterobacter</li> <li>• Serratia</li> <li>• Pseudomonas</li> <li>• Cándida spp</li> </ul>
Presentación clínica usual	Neumonía	Bacteriemia y meningitis
Tasa de mortalidad	10-30%	10-15%

Existen factores de riesgo asociados a la sepsis neonatal, entre ellos (MSP- Conasa Ecuador 2008):

- Falta de maduración del sistema inmunológico
- Exposición en el tracto genitourinario materno (corioamnionitis, infección de vías urinarias, vaginitis y contacto en el canal de parto, ruptura prematura de membranas y contaminación intrauterina)
- Procedimientos invasivos (intubación endotraqueal, catéteres intravasculares, nutrición parenteral)
- Exposición postnatal (hospitalización prolongada, otros recién nacidos colonizados)
- Resistencia antimicrobiana, fungemia.

## **Etiopatogenia**

El factor etiológico asociado es el bacteriano, la sepsis fúngica o viral representa menos del 1% de la casuística. La etiología es heterogénea. En países desarrollados, el germen comúnmente asociado es *Streptococcus del grupo B (SGB)* (Magdalena Cruz 2008), mientras que en países en vías de desarrollo, las *enterobacterias*, *Klebsiella* y *Echerichia coli*, para transmisión vertical, mientras que para la sepsis nosocomial dependerá siempre del germen que colonice el servicio de neonatología donde se hospitaliza el neonato, siendo los más comunes: *Staphylococcus coagulasa negativos*, *Cándida spp*, *S. epidermidis*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, entre otros. Los fracasos terapéuticos se asocian a mecanismos de resistencia (betalactamasas de espectro extendido) – *BLEES*, en *Klebsiellas*, o *meticilinoresistencia* en *Staphylococcus spp*. (Lona Reyes 2015). Los agentes etiológicos, a excepción de sus patrones de resistencia, no han variado mucho en los últimos 20 años, comparando con estudios de 1996 en los cuales los gérmenes aislados fueron *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella sp*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus epidermidis* (Sequeda 1996).

Para su diagnóstico específico se requiere la toma de dos o más muestras de sangre en condiciones estériles por venopunción periférica en dos sitios distintos, su inoculación en medios de cultivo, y su vigilancia de crecimiento microbiano durante al menos 6-7 días. Los hemocultivos se consideran positivos para gérmenes gramnegativos o levaduras si crece en uno o varios frascos, sin embargo, para gérmenes *grampositivos*, se cataloga contaminante si el crecimiento no se aísla en ambas muestras. Se complementa con cultivo y citoquímico de líquido cefalorraquídeo, obtenido por punción lumbar, para descartar meningo-encefalitis asociada. Sin embargo, la sospecha clínica, con o sin estudio confirmatorio, es criterio diagnóstico (Ana Paula de Souza 2014). El hemocultivo positivo se sigue considerando el estándar de oro (Evidencia 2b).

Los patrones de resistencia dependen de la región o medio en que se desarrolla la sepsis neonatal, sin embargo existe la tendencia de resistencia a antibióticos de primera y

segunda generación (ampicilina, gentamicina, cefotaxima), y pese a su frecuencia de uso, baja tendencia a la resistencia a la amikacina.

La reacción en cadena de polimerasa no debe ser de uso rutinario por su costo elevado, y su contradictoria especificidad, sensibilidad y valor predictivo positivo o negativo (Evidencia 4, recomendación D). En lo referente a otros estudios de laboratorio, el hemograma debe ser tomado en las primera 4 u 8 horas del nacimiento (Recomendación A). En sospecha clínica de sepsis, el conteo leucocitario no estima la probabilidad de presencia de sepsis (Evidencia 3). Tampoco se recomienda el uso del Contaje Absoluto de Neutrófilos como predictor absoluto (Recomendación grado D). No se recomienda el uso de indicador trombocitopenia como diagnóstico de sepsis, ni para evaluación de seguimiento (Recomendación B). Los reactantes de fase aguda, y las escalas sumativas no se recomiendan por su baja sensibilidad y especificidad, validez, confiabilidad y utilidad (Evidencia 2b, Recomendación B) (Ministerio de Salud Pública del Ecuador 2015) (Alonso Zea Vera 2014, April).

La interleucina 6 (IL-6), es mejor marcador de sepsis que la PCR (proteína C reactiva), sin embargo su vida media es corta y la sensibilidad disminuye posterior a 12-24 horas, dando falsos negativos (Evidencia 1b). Su uso combinado con PCR otorga sensibilidad de 89%, con especificidad de 73%, VPP 70% y VPN 90% (Evidencia 1b).

La procalcitonina se eleva fisiológicamente en las 48 primeras horas de vida (Evidencia 4), por tanto su fiabilidad es limitada.

Por todo ello, la recomendación grado A continúa siendo la toma del hemocultivo, en vía periférica, previo a la instauración de terapéutica antimicrobiana, y repetirlo posterior al tratamiento para valorar el efecto antibiótico.

## **Fisiopatología de la Sepsis**

La inmadurez del sistema inmune del recién nacido, y de las barreras físicas de protección (piel, pulmón e intestino), favorecen los procesos invasivos por microorganismos e inflamatorios en el neonato. El paso transplacentario de IgG materna inicia en la semana 32. La IgA secretora se encuentra disminuida tanto en pulmón como a nivel gastrointestinal. La actividad de la vía alterna del complemento C3 es insuficiente (Henry Geovanni Gomez 2015).

Los neutrófilos maduros medulares agotan rápidamente sus depósitos ante una exposición a microorganismos, los cuales, además, no tienen suficiente capacidad de adherencia, fagocitosis y capacidad bactericida. Los linfocitos T helper y natural killer del neonato tienen memoria inmunológica deficiente. A mayor prematuridad, mayor inmadurez del sistema inmune (Orfali. 2004).

La respuesta inflamatoria sistémica, es una respuesta humoral y celular, en la cual participan las citosinas como mensajeros, activando la liberación de mediadores secundarios en las células blanco, donde tienen sus receptores específicos. Esto libera a su vez, como cascada, mayor cantidad de citosinas (principalmente TNF- factor de necrosis tumoral, interleucinas IL-1, IL-6, IL-8), prostaglandinas y leucotrienos (metabolitos del ácido araquidónico), radicales libres, tromboxanos, factores activadores de plaquetas (PAF) y óxido nítrico. Los efectores celulares de la respuesta inflamatoria son los macrófagos, monocitos, polimorfonucleares y células endoteliales, que desencadenan una agregación leucocitaria en la microcirculación, que posterior a la liberación de factores humorales ya descritos, se activan, expresan moléculas de adhesión y receptores superficiales. Las células activadas del endotelio y las citocinas liberadas despiertan la cascada procoagulante y ocasionan fenómenos trombóticos locales. La mayor parte de los casos, el organismo desarrolla una respuesta antiinflamatoria de compensación, donde intervienen citocinas antiinflamatorias (IL-4, IL-10, IL-11) y antagonistas de los receptores celulares. Si no se logra restablecer la homeostasis, el efecto se transforma en deletéreo y

se activan cascadas de actividad sostenida en sistema reticuloendotelial, se pierde la integridad microvascular y ocasiona disfunción orgánica distante a la injuria inicial. La respuesta compensatoria antiinflamatoria se denomina CARS (compensatory antiinflammatory response syndrome), y el predominio de la anti-inflamación conlleva a un status de anergia inmunológica. (Orfali. 2004). Se ha demostrado clínicamente que las toxinas bacterianas desencadenan la cascada proinflamatoria y respuesta sistémica, lo cual ocasiona el daño multiorgánico, más que una acción bacteriana directa.

### **Complicaciones de la Sepsis Neonatal**

Es frecuente la meningitis, con alta tasa de mortalidad (Evidencia 3), variando de 5 a 75%, y 1.6 a 2.2 veces más riesgo de enfermedad cognitiva, con peor pronóstico en caso de convulsiones, coma o uso de inotrópicos. En neonatos con hipoperfusión y distrés respiratorio es alta la sospecha de shock séptico (Evidencia 3). (Ministerio de Salud Pública del Ecuador 2015)

### **Terapéutica**

En líneas generales, en la sepsis precoz o de transmisión vertical, el esquema más usual es ampicilina + gentamicina. Si se administra una cefalosporina de tercera generación, se deberá asociar con ampicilina por la resistencia a cefalosporina de la *Listeria* y *Enterococos* (Lona Reyes 2015). La duración del esquema será no menor a 10-14 días para *Streptococos* grupo B y 14 días para *E. Coli* y *Listerias*. En caso de meningitis, se debe prolongar hasta 21 días (Sistema General de Seguridad Social en Salud-Colombia 2013).

En la sepsis tardía extrahospitalaria (adquirida en la comunidad), es preferible usar ampicilina + aminoglucósido, aunque si la respuesta al tratamiento es escasa, puede aplicarse el segundo esquema: cefalosporina de tercera generación + aminoglucósido.

En la sepsis tardía nosocomial, (dependiendo de la flora bacteriana del servicio), considerando que el factor etiológico más común es el *Staphylococcus coagulasa negativo*, su antibiótico de elección será vancomicina o teicoplanina. Hasta la obtención del resultado de cultivos y con la finalidad de cubrir posibles gérmenes Gram negativos, se asocia aminoglucósido (amikacina), debido a la escasa resistencia pese a su uso frecuente. En aquellos RN sometidos a tratamiento con aminoglucósido y vancomicina, se deben realizar niveles en pico y valle para la determinación de la dosis e intervalos correctos.

Sin embargo, es necesario revisar y atenerse, de manera específica a las recomendaciones basadas en la evidencia (**GRADE, Grading of Recommendations-Assessment, Development and Evaluation**), y categorizar las recomendaciones según sean estas sólidas o débiles, desde la evidencia A (alta), hasta D (muy baja) (Phillp Dellinger 2013).

El tratamiento empírico inmediato con antimicrobianos ha demostrado reducir la tasa de mortalidad, por lo cual se inicia basado en signos clínicos y factores de riesgo (Evidencia 1<sup>a</sup>). Al no contarse con la identificación del germen, se instala según la población de bacterias más probable (Evidencia 3). Si se aísla un patógeno, el esquema debe ser modificado considerando la sensibilidad de la cepa (Evidencia 1b). Se requiere conocer el patrón de sensibilidad de la flora de las unidades neonatales para la elección inicial (Evidencia 1b).

Según las Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, los antibióticos y sus recomendaciones basadas en la evidencia, tienen las consideraciones siguientes:



**a. ATB de primera línea (ampicilina y gentamicina)**

En RN con sospecha clínica de infección de inicio temprano, el uso del esquema ampicilina más aminoglucósido como primera línea de tratamiento tiene un perfil de efectividad y seguridad adecuado.	E 1a
Se recomienda en el RN prematuro y a término con sospecha clínica de infección de inicio temprano la terapia parenteral empírica combinada de ampicilina y gentamicina (véase tabla 5) (ver anexo 4)	R-D
Una punción lumbar (PL) debe llevarse a cabo, siempre que sea posible, en todos los RN con un hemocultivo positivo o en RN con sepsis clínica que se continúa la ampicilina durante más de 72 horas sin un hemocultivo positivo.	E-1a
Si el tratamiento se continúa por más de 48-72 horas y si el niño tiene meningitis sospechada o confirmada, la dosis de ampicilina debe ser cambiada a 400 mg/kg/día, añadida cefalosporina de tercera generación y suspenda aminoglucósido.	R-D
La duración de la terapia antibiótica empírica debe limitarse a tres días si los cultivos son negativos y la evolución clínica y de laboratorio del RN son favorables	R-B

Gathwala et al. reportaron que, en RN clínicamente sintomáticos con edad de gestación > 32 semanas, peso al nacer >1.500 g y sepsis con hemocultivo positivo, 10 días de terapia antibiótica era tan eficaz como 14 días si el RN estaba en remisión clínica y la PCR negativa en el día siete de terapia antibiótica apropiada.	L-1a
Se recomienda que, en neonatos con sepsis con hemocultivo positivo la duración de la antibióticoterapia sea de 10 días.	R-B
Se recomienda que, en neonatos con hemocultivo negativo, pero con clínica de sepsis inicial el curso de antibióticos sea de siete días.	R-C
En la meningitis por Gram positivos FGB y por <i>L. monocytogenes</i> , se recomiendan 14 días de tratamiento.	E-4
En neonatos admitidos de la comunidad, con sospecha clínica de infección de inicio tardía sin un foco aparente (piel, huesos), se puede administrar la combinación antibiótica de ampicilina y gentamicina.	E-1

**b. Vancomicina y oxacilina**

<p>El riesgo de desarrollar patógenos resistentes a los antibióticos es bajo en un RN que reingresa de su casa por la sospecha de sepsis sin foco aparente.</p> <p>El tratamiento empírico para la sospecha de sepsis de aparición tardía en RN a término o prematuros tardíos admitidos de la comunidad que son mayores de siete días de edad es ampicilina y gentamicina IV.</p>	<p>C-4</p>
<p>El uso de oxacilina más gentamicina es un régimen razonable para el tratamiento antibiótico empírico en neonatos con sospecha clínica de infección de inicio tardío con foco aparente (piel o huesos), aunque los agentes específicos elegidos deben tener en cuenta los patrones de resistencia locales.</p>	<p>F-1</p>
<p>No se recomienda el uso de oxacilina como antibiótico de segunda línea en las UCIN en pacientes hospitalizados con sospecha clínica de infección de inicio tardío o con hemocultivo positivo para estafilococo coagulasa negativo en neonatos con sepsis de inicio temprano, así como en el caso de que se sospeche de una infección asociada al uso de catéter intravascular.</p>	<p>R-R</p>
<p>El uso de la vancomicina se debe iniciar si, a juicio del médico, el niño está gravemente enfermo y el organismo infectante postulado puede ser una cepa resistente a la meticilina de un organismo Gram positivo.</p>	<p>R-D</p>
<p>Es muy común el cambio de segunda línea a oxacilina a pesar de que el estafilococo coagulasa negativo es el agente más común, y su resistencia a este antibiótico (meticilino resistente) es generalizada en las UCIN.</p>	<p>F-1b</p>
<p>Se recomienda usar como antibiótico de segunda línea a vancomicina en neonatos hospitalizados en UCIN, junto a un aminoglucósido habitualmente gentamicina, teniendo en cuenta la sensibilidad de la flora predominante en cada unidad; si se tiene reportes de microorganismos resistentes con beta-lactamasas de espectro extendido en la unidad, suspenda el aminoglucósido y añada carbapenémico (meropenem) hasta obtener el resultado del hemocultivo (ver anexo 5).</p>	<p>R-D</p>
<p>Se recomienda el uso de vancomicina combinado con cefalosporina de tercera generación solamente en el caso de que exista sospecha clínica o meningitis neonatal comprobada.</p>	<p>R-D</p>

**c. Cefalosporinas de tercera generación**

El régimen antibiótico alternativo de ampicilina y cefalosporina de tercera generación (por ejemplo, cefotaxima o ceftriaxona) como tratamiento empírico en sospecha clínica de infección de inicio temprano, no es más eficaz que el uso combinado de ampicilina más gentamicina.	E-1a
Se recomienda administrar cefalosporina de tercera generación en el RN con sospecha clínica de infección de inicio temprano tardío solamente cuando se sospecha o se comprueba meningitis.	R-D

**d. Uso de carbapenémicos**

Los antimicrobianos carbapenémicos (meropenem, imipenem) son agentes $\beta$ -lactámicos estables frente a la mayoría de beta-lactamasas (BLEE y AmpC) mediadas por plásmidos o codificadas por cromosomas.	E-4
Meropenem es el carbapenémico preferido en los RN, ya que los perfiles de seguridad de otros antibióticos de este grupo no se han establecido.	E-4
Se recomienda en caso de tener reportes de microorganismos resistentes con $\beta$ -lactamasas de espectro extendido en la unidad, el uso de carbapenémicos (véase tabla 8) (ver anexo 5).	R-C

## e. Profilaxis antifúngica

Una vez que el microorganismo ha sido identificado por los cultivos y comprobada su sensibilidad a los antibióticos, la antibióticoterapia debe ser revisada y reemplazada en función del antibiograma.	R-D
En una revisión retrospectiva en más de 100.000 pacientes, se reportó que el uso de cefotaxima como tratamiento empírico inicial, se asoció con mayor riesgo de muerte que cuando se usó el régimen ampicilina más gentamicina.	E-3
El uso de cefotaxima en el tratamiento de sepsis de inicio temprano puede favorecer el apareamiento rápido de resistencia entre los bacilos Gram negativos (ej: <i>Enterobacter</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Serratia</i> ).	F 4
No se recomienda utilizar cefalosporinas de tercera generación como antibióticos de primera línea en la sospecha clínica de infección de inicio temprano.	R D
El uso simultáneo de ceftriaxona intravenosa y soluciones que contengan calcio en el RN puede dar lugar a una reacción adversa cardiovascular potencialmente mortal, asociada al uso de ceftriaxona en dosis superiores a las aprobadas por la FDA y la administración intravenosa rápida.	E-2b
Ceftriaxona puede desplazar la bilirubina de la albúmina, lo que genera mayor riesgo de hiperbilirrubinemia y riesgo de ictericia nuclear.	E-2b
No se recomienda el uso de ceftriaxona en el caso de que el RN presente hiperbilirrubinemia o reciba infusiones de cualquier forma que contengan gluconato de calcio.	R D
Si en un RN se sospecha de meningitis, pero el patógeno es desconocido (por ejemplo, debido a que el LCR o la tinción de Gram es poco informativo), dar tratamiento intravenoso con ampicilina más cefotaxima.	R-D
Si en un RN la meningitis se demuestra que es debido a gérmenes Gram negativos, ya sea por la tinción de Gram del líquido cefalorraquídeo o al cultivo, descontinúe la antibióticoterapia empírica con ampicilina y gentamicina y trate solamente con cefalosporina de tercera generación.	
Si la meningitis en el RN se asocia a gérmenes Gram positivos, continuar el tratamiento con ampicilina y añada cefalosporina de tercera generación intravenosa; y suspenda el aminoglucósido, mientras espera el resultado del cultivo y busca asesoramiento microbiológico experto.	
Para la meningitis por Gram negativos, se recomienda mantener el tratamiento un mínimo de 21 o más días después de que el LCR se haya esterilizado.	E-1

La profilaxis con fluconazol para la prevención de infecciones por <i>Candida</i> invasiva en pacientes en alto riesgo está comprobada y es segura.	E-1a
La profilaxis micótica no generó resistencia a los hongos. Su uso no variaba la mortalidad general, pero si disminuía las infecciones por <i>Candida</i> invasiva de un 89% a menos del 1%.	E-1a
Se recomienda realizar profilaxis antifúngica: A todos los pacientes <1.000 g de peso al nacer y/o <28 semanas de gestación. Infantes de 1.000-1.500 g peso al nacer con los siguientes factores de riesgo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sepsis de inicio temprano diagnosticado por hemocultivo</li> <li>• Enterocolitis necrotizante estadio dos o más</li> <li>• Perforación intestinal</li> <li>• Uso de cefalosporinas de tercera generación o carbapenémicos</li> </ul>	R-A
Se recomienda la administración intravenosa de fluconazol profiláctico con una dosis de 3 mg/kg dos veces por semana en niños <1.000 g hasta que ya no tengan acceso venoso central o hasta seis semanas, iniciado en los primeros días de vida.	R-D

### Prevención del Shock Séptico

En el neonato con sepsis grave, la oxigenación se encuentra gravemente afectada, su patrón respiratorio es anormal, y se asocia con frecuencia a bronconeumonía, hipertensión pulmonar y edema debido a pérdida de proteínas, agua y electrolitos. La hipovolemia condiciona el agravamiento del cuadro por contribuir a la reducción del transporte de O<sub>2</sub> en sangre, y los mediadores inflamatorios, así como los trastornos metabólicos (acidosis, hipoglicemia, hipofosfatemia, hipocalcemia), condicionan depresión del miocardio.

Debido a factores como aquellos, se requiere adicionar en la terapia de soporte o mantenimiento de la sepsis neonatal, las transfusiones de concentrados de glóbulos rojos, expansores plasmáticos, drogas vasoactivas, alcalinizantes como el bicarbonato de sodio, correctores inotrópicos, ventilación mecánica con sedación, anticonvulsivantes de ser el caso y mecanismos externos para regulación térmica adecuada. Entre los inotrópicos de

elección se recomiendan la dopamina (shock caliente- fase inicial) o dobutamina (shock frío), considerando que aquellas no alteran las resistencias vasculares periféricas. Cuando el shock progresa se deberá iniciar noradrenalina, adrenalina, amrinona, debido a hipotensión sistémica con resistencias vasculares aumentadas y depresión miocárdica, y rara vez, se requiere recurrir a vasodilatadores periféricos tales como el nitroprusiato, valorando dosis – respuesta.

De acuerdo a la Medicina Basada en la Evidencia, el grado de recomendación NICE, indica:

**(Anexo 1)**

Este protocolo se consolida en la Guía de Práctica Clínica del Gobierno Federal de Estados Mexicanos. (Gobierno Federal de Estados Unidos Mexicanos. Noviembre 2012) (Hospital Infantil de Mexico Federico Gomez 2011)

**Profilaxis de colonización**

En los protocolos europeos de prevención de sepsis, se aplica realizar cultivo de secreción vaginal y rectal a la embarazada entre las semanas 35 y 37, y urocultivo, y en caso de encontrarse positivo para EGB, administrar antibiótico profiláctico intraparto, práctica no usual en nuestro medio. Se indica profilaxis antibiótica en caso de corioamnionitis, colonización con Estreptococo grupo B. Parto prematuro. Ruptura prematura de membranas mayor a 18 horas. Fiebre mayor a 38 grados. (Recomendación A). La selección del antimicrobiano para dicha profilaxis es la Penicilina G. (Kimberly G Lee 2015), inclusive en asintomáticas. La dosis profiláctica intraparto indicada es de 5 millones UI endovenosas (dosis inicial), seguida de 2.5 millones UI endovenosas cada 4 h hasta el parto. O en su defecto, ampicilina 2 gramos endovenosa (dosis de inicio), seguida de 1 gramo endovenoso cada 4 horas hasta el parto. En casos de alergia a penicilina, cefazolina 2 gramos endovenosos IV (dosis de inicio), seguido de 1 gramo endovenosos cada 8 horas hasta el parto. (Organización Panamericana de la Salud 2009). El inicio de la profilaxis deberá ser al menos 4 horas previas al parto (Evidencia Grado 2b). No se recomienda el

uso de antibiótico intraparto en parturientas sin factores de riesgo, y tamizaje negativo (Recomendación A). (Ministerio de Salud Pública del Ecuador 2015)

Bañar a los neonatos con 3% de hexaclorofeno disminuye la frecuencia de colonización de *S. aureus*, pero este producto puede causar neurotoxicidad, especialmente en niños con peso bajo al nacer, y no se usa. La Academia Americana de Pediatría recomienda el cuidado del cordón umbilical seco, pero esta práctica puede resultar en altas tasas de colonización con *S. aureus*, y las epidemias han ocurrido en algunos hospitales. (Mary T. Caserta s.f.)

La profilaxis oftálmica se recomienda como atención rutinaria al RN, con dosis profiláctica de eritromicina oftálmica al 0,5%, o tetraciclina al 1% (Recomendación grado B), para reducir la incidencia de conjuntivitis gonocócica (Evidencia 2b). Debe evitarse la solución de nitrato de plata por posibilidad de producir conjuntivitis química transitoria (Evidencia 2b). (Ministerio de Salud Pública del Ecuador 2015).

La lactancia materna y apego precoz, administración de calostro materno, favorece desarrollo de inmunidad en el RN. La leche humana y su contenido de IgA, lisozimas, lactoferrina, y otros agentes, estimulan el crecimiento de *Lactobacillus* y reducen el de *E. coli* y otros gérmenes Gram negativos en la flora intestinal del neonato. (Evidencia 1<sup>a</sup>).

Como parte de la Prevención de la colonización e infección en salas de cuidados especiales neonatales, se requiere la provisión de suficiente espacio y personal. En la unidad de cuidados intensivos, salas múltiples debería proporcionar 120 pies cuadrados (unos 11,2 metros cuadrados)/paciente y 8 pies (unos 2,4 m) entre las incubadoras o difusores, de borde a borde en cada dirección. Una relación enfermera: paciente de 1:1 a 1:2 es necesario, como medidas de bioseguridad, para evitar la contaminación cruzada.

Otras medidas preventivas incluyen una meticulosa atención a la higiene de las manos. Limpieza con alcohol preparado es tan eficaz como el jabón y el agua en la disminución de los recuentos de colonias bacterianas en las manos, pero si las manos están visiblemente sucias, deben ser lavados con agua y jabón.

Incubadoras proporcionan aislamiento de protección limitada; los exteriores e interiores de las unidades se vuelven rápidamente una fuente de contaminación cruzada y el personal es susceptible de contaminar sus manos y antebrazos, por lo cual se debe evitar al máximo la manipulación de superficies, y acentuar la higiene de manos entre paciente y paciente. (Mazzucheli 2014)

El lavado debe ser no inferior a 40-60 segundos con agua y jabón (Recomendación A), la fricción de manos, con preparado de base alcohol, 20 a 30 segundos (según OMS), su disponibilidad debe encontrarse a razón de un punto dispensador por paciente (Evidencia 1b).

Los momentos de la higiene de manos, de la Organización Mundial de la Salud, nos indican realizarla (Ministerio de Salud Pública del Ecuador 2015):

- Antes y después de manipular a cada paciente.
- Previo a manipulación de un dispositivo invasivo, de forma independiente al uso de guantes (el uso de guantes no reemplaza la higiene de manos).
- Al haber tenido contacto con fluidos corporales o secreciones, mucosas, piel no intacta y vendajes de heridas.
- Contacto con superficies u objetos inanimados alrededor del paciente.

Posterior a retirarse los guantes estériles o de manejo.

Se recomienda de forma adicional, el uso de guantes para manipulación de neonatos con menos de 1500 g, lo cual se asocia a menor tasa de infecciones en el RN por gérmenes Gram positivos (Recomendación D).

En una epidemia, el establecimiento de una cohorte de enfermos o niños colonizados, asignar personal de enfermería personalizado en áreas de aislados. Y promover la vigilancia continua hasta 1 mes después del alta para evaluar la suficiencia de los controles establecidos.

Para prevención de infección asociada a uso de catéter intravascular:

- Retiro de catéter y no reemplazo, en caso de signos de infección, insuficiencia vascular o trombosis de extremidades, o región periumbilical.
- No uso de tópicos en cremas antibióticas en sitios de punción o inserción de catéter, por posible promoción de resistencia antimicrobiana, o invasión fúngica.
- No permanencia de catéter umbilical mayor a 5 días.
- Uso de guantes estériles para manipulación de vías centrales o umbilicales. (Recomendación Grado B).



#### 4. ANTECEDENTES

- La sepsis neonatal es muy frecuente, su incidencia 0,61% a 14,2% entre los recién nacidos hospitalizados
- La mortalidad y morbilidad aumenta considerablemente a causa de las infecciones
- El cuadro clínico de sepsis es inespecífico
- Se requiere de tratamiento inmediato para mejorar la sobrevida
- La etiología de la sepsis adquirida en el hospital es variable, dependiendo de cada unidad
- El tratamiento es siempre de inicio empírico, tratando de cubrir las bacterias más frecuentes.
- Los agentes bacterianos aislados pueden recuperarse en un 40% de los casos (dond y, 2015)(Obiero C,2015).

## **5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El tratamiento de sepsis siempre es empírico ya que se inicia en base a los datos clínicos que hacen sospechar la infección sistémica y la selección de los antibióticos depende de la flora bacteriana que sea la más frecuente en cada unidad médica o en algunos casos, por el tipo de infección detectado. La corroboración de la etiología de la sepsis depende del cultivo bacteriano en sangre, LCR u orina. Los cambios en el esquema dependen de la evolución clínica cuando no existe aislamiento de germen o en ocasiones de estudios de reactantes de fase aguda seriados. El uso de esquemas antimicrobianos innecesarios o no adecuados puede ocasionar selección bacteriana de gérmenes multiresistentes y quedar colonizado tubo digestivo, piel o cavidades de los pacientes y con esto por mala técnica de aseo de manos transmitirse de un paciente a otro o bien en el mismo paciente bacteriemias con gérmenes multiresistentes lo que se ha asociado a mayor frecuencia de sepsis tardía, ECN o incluso muerte y que es directamente proporcional al número de días de uso de antimicrobianos.

## **6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la frecuencia de cambio de antimicrobianos en el tratamiento de sepsis en los recién nacidos y cuáles son los motivos de estos cambios?

## **7. JUSTIFICACIÓN**

Por ser necesario un tratamiento inmediato cuando se sospecha de sepsis adquirida en el Hospital, para mejorar el pronóstico el tratamiento es empírico, consideramos necesario asociar la evolución clínica de los pacientes tratados, con gérmenes aislados y los tratamientos empíricos, cuantos deben ser modificados y conocer en lo posible los motivos del cambio. Conocer la efectividad de los tratamientos empíricos en forma periódica es de gran importancia para cada unidad de atención neonatal.

## **8. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL:**

- Conocer la utilidad de los esquemas de antimicrobianos empíricos usados en la UCIN HIM FG

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

- Conocer los motivos de cambio del esquema inicial de manejo en sepsis
  - Frecuencia de falla por germen aislado diferente a la cobertura inicial
  - Frecuencia de cambios por falla clínica
  - Frecuencia de suspensión de antimicrobianos no necesarios.
  - Conocer la frecuencia de cambios por otros motivos diferentes.

## **9. MÉTODOS**

Tipo de Estudio: Estudio Cohorte retrospectiva.

Área de Estudio: Se realizará en la sala de UCIN del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Universo: Todos los pacientes ingresados a sala de UCIN del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el período del estudio.

Muestra: Pacientes con sospecha y tratamiento inicial para sepsis durante el periodo de estudio.

Técnica de Recolección de la Información: Base de datos. Revisión de expedientes clínicos y concentrados de pacientes utilizados en UCIN.

Instrumento de Recolección de Datos: Llenado de ficha diseñada para el estudio.

Análisis Estadístico: Frecuencias simples en porcentajes y medidas de tendencia central.

### **Criterio de Exclusión.**

Los pacientes que ingresaran con un tratamiento antimicrobianos determinado y se consideró prudente continuarlo igual

## **10. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El presente estudio no es de tipo intervencionista, ni experimental, razón por la cual no se pone en riesgo vital al paciente ni es sometido a posibles efectos desconocidos o indeseables por parte de la medicación recibida. Las decisiones del tratamiento, fueron realizadas por los médicos tratantes y los resultados no se analizan por cada caso. Se considera que de acuerdo a la Ley General de salud y de Investigación Médica es un estudio que tiene riesgo menor o igual al mínimo por lo que No requiere de consentimiento informado

## **11. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Siendo el presente un estudio de cohorte retrospectivo, que investigará exclusivamente la frecuencia de los eventos, clasificando los resultados en diferentes categorías que dependen del motivo del cambio.

**12. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES**

<b>Denominación</b>	<b>Descripción operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de medición</b>
<b>Género</b>	<b>Diferencias anatómicas que determinan el sexo femenino y masculino en el recién nacido</b>	<b>Cualitativa independiente</b>	<b>Femenino Masculino</b>
<b>Edad gestacional al nacer</b>	<b>Edad del recién nacido expresada en semanas gestacionales desde el día de su concepción hasta el momento de su nacimiento</b>	<b>Cuantitativa independiente</b>	<b>Menor de 33 SG 33 a 36 SG 37 a 40 SG Mayor a 40 SG</b>
<b>Calificación APGAR</b>	<b>Escala de vitalidad expresada en puntuación desde el 1 al 10 a los 5 minutos</b>	<b>Cuantitativa independiente</b>	<b>0 a 3 4 a 6 7 a 9 10 NR (no registro)</b>
<b>Clasificación antropométrica</b>	<b>Clasificación del RN según su peso para edad gestacional</b>	<b>Cualitativa independiente</b>	<b>AEG (adecuado) GEG (grande) BPN (bajo peso al nacer) RCIU (retardo de crecimiento intrauterino)</b>
<b>diagnostico principal por categoría</b>	<b>Trastornos funcionales o malformaciones que son independientes de la infección.</b>	<b>Cualitativa independiente</b>	<b>Dependiendo del órgano (s) afectados: Digestivas Cardiovasculares Renales Mixtas Cromosomopatías Otras</b>
<b>Esquemas de ATB empírico inicial</b>	<b>Combinaciones de antimicrobianos administrados al recién nacido para tratamiento inicial,</b>	<b>Cualitativa dependiente</b>	<b>Esquema A (ampicilina + amikacina) Esquema B (cefepime + amikacina) Esquema C</b>

	ante la sospecha de sepsis		(meropenem + amikacina) Esquema D (vancomicina + cefotaxima)
Esquema de tratamiento empírico alternativo.	Cuando por mala evolución clínica sin aislamiento específico se cambia de esquema empíricamente		
Esquema de tratamiento antimicrobiano de acuerdo a aislamiento	Esquema de antimicrobiano(s) relacionado al germen aislado		
Cultivos de fluidos corporales	Identificación de crecimiento bacteriano en fluidos corporales del recién nacido a partir de las 72 horas en un medio agar	Cualitativo dependiente	Hemocultivo (+) Urocultivo (+)
Muerte neonatal	Fallecimiento del neonato durante su estancia hospitalaria	Cualitativa dependiente	Si No

### **13. RESULTADOS FINALES**

El presente estudio se realizó en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, en el departamento de neonatología, durante el periodo de estudio de Septiembre 2015 – Marzo 2016.

Se documentaron 155 pacientes ingresados de los cuales 90 (58 %) pertenecieron al género masculino. Los pacientes tuvieron una edad gestacional con una media 37,05 con una variación entre 33 a 40 SDG (**Anexo 2**).

Se analizaron 4 esquemas antibióticos: esquema A (ampicilina-amikacina), esquema B (cefepime – amikacina) esquema C (meropenem – amikacina) esquema D (vancomicina u otro antibiótico de amplio espectro, como tratamiento inicial cuando se sospechó sepsis, de acuerdo al criterio de los neonatólogo tratantes.

Encontramos que 87 pacientes (56 %) recibieron el esquema A, 57 pacientes (37%) el esquema B, 36 (23 %) el esquema C y 18 pacientes (12%) el esquema D, como se puede observar en el (**Anexo 3**).

Se determinaron varios motivos por lo que se realizaron cambios y rotación de antibióticos. Los pacientes que presentaron datos de sepsis (mala evolución) fueron 27(24%) los cuales no ameritaron cambio de esquema, de los cuales 3 pacientes (2%) con aislamiento bacteriano resolvieron el problema. De otro grupo de pacientes los cuales no ameritaron antibiótico por no reunir los datos clínicos sugestivos a las pocas horas de haberse inicio el tratamiento, fueron 26 paciente (23%), aunque se realizó el estudio de sepsis, se decidió suspender antimicrobianos. En este grupo que se suspendió antimicrobianos se encontró 2 casos que se obtuvo recuperación de gérmenes en sus cultivos de sangre (1%) y por duda clínica se usó antibiótico con esquema B. Además de este grupo que se suspendió antibióticos se presentaron signos inespecíficos en 5 casos (3%) se usó antibiótico en 2(1%) con esquema B y 3 (2%) con esquema C.

En relación a la recuperación bacteriológica en los cultivos, se encontró aislamientos bacterianos en 26 casos (23%) de los cuales 5 (3%) solo recibieron esquema A; 3 (2%) recibieron esquema C; 9 (6%) rotaron por los 3 esquemas antibióticos (A-B-C); 5 (3%)

rotaron del esquema A al B; 3 (2%) rotaron del esquema B al C y solo 1 (0.65%) paciente recibió esquema B de entrada por datos de sepsis.

En cuanto al esquemas de antibiótico se obtuvieron los siguientes resultados inicio de esquema A en 69 casos (38%). El esquema B 57 casos (29%), esquema C en 36 pacientes (18%), esquema D 18(9%) **(Anexo 3)**.

En cuanto al cambio de esquema se realizó modificaciones del esquema A al B en 28 casos (21%), del esquema A al C en 3 (2%). Cuando se usó el esquema B inicialmente, fue necesario cambio al esquema C en 16 pacientes (35%). Por último cuando se usó esquema C se modificó al D en 4 casos (3%). Además se utilizaron 4 esquemas en 3 pacientes (2%) en los que se utilizaron antibióticos diversos: ciprofloxacino-anfotericina (Anexo 3).

En relación a la eficacia de cada esquema empírico se encontró para esquema A: como se comentó, se inició en 81 casos, de estos en 33 casos (40.7 %) se completó el esquema planeado sin complicaciones. En 21 casos (17 %) se suspendieron los antibióticos en los primeros 3 días por considerarse innecesarios. Y se requiere cambiar en 33 casos (40,7%), El motivo de cambio fue por aislamiento de germen no adecuadamente cubierto en 14 (42% de los que se cambiaron) y por mala evolución clínica, sin germen aislado en 20 (60 %). **(Anexo 3)**.

Se analizó también al grupo en el que se utilizó inicio con esquema B con un total de 57 casos, en 7 (15%) completaron esquema como se planeó; 2 casos (5 %) se retira el antibiótico por considerarse no necesario. En 16 casos (35%) rota a esquema C, la causa más común por lo que se roto fue mala evolución clínica en 15 (33%) y en 6 casos (13%) por aislamiento bacteriológico sin cobertura adecuada.

Los resultados obtenidos en cuanto al crecimiento bacteriano en cultivos se observó aislamiento en 34 (22%) siendo negativo en 121(78%) de los pacientes ingresados. **(Anexo**

**4).** El germen aislado en los cultivos con mayor frecuencia es el *Staphylococcus epidermidis* en 16 pacientes con un porcentaje (10%), siguiendo en frecuencia *klebsiella pneumoniae* 2(1%), *E. coli* blees (+) 2(1%), *Staphylococcus hominis* 2(1%); finalmente *Acinetobacter ursigni* 1(0.65%), *Burkordelia gladoli* 1(0.65%), *Enterococo faecalis* 1(0.65%), *Staphylococcus lugdunensis*. **(Anexo4)**. Se registró una mortalidad de 14 pacientes que corresponden a (9%) (Anexo 4). La cual es baja, de estas muertes se asocian a estado séptico solo 1 paciente (9%) comprobado, el cual recibió tres esquemas antibióticos en menos de 1 semana. La mayor frecuencia de mortalidad se vio registrada en pacientes con cardiopatías en 6 pacientes que corresponden al (3%); siguiendo otras patologías en 5 (3%), y en 2 (1%) paciente con diagnostico intrauterino de hernia diafragmática congénita.

## 14. DISCUSIÓN

La utilización inadecuada de antibiótico favorece la aparición de gérmenes resistentes y compromete la efectividad y la seguridad de los tratamientos por lo que debemos conocer los antecedentes y estado clínico del neonato para iniciar tratamiento empírico.

El Control y mantenimiento de todos parámetros vitales, ya sea a través de la clínica, laboratorio y registros gráficos, dentro de los límites normales es tan importante como la correcta utilización de antibiótico (Ceriani C. 2000).

Se realizaron búsquedas de estudios en el Registro Cochrane de Estudios Clínicos Controlados- (The Cochrane Central Register of Controlled Trials)- (Biblioteca Cochrane, Número 2, 2003); y en base de datos de MEDLINE (desde 1966 hasta agosto 2003), EMBASE (desde 1980 hasta septiembre 2003) y ZETOC (desde 1993 hasta agosto 2003). Dichos estudios clínicos aleatorios no aportaron evidencia clínica que sugiera la superioridad de un régimen de antibióticos frente a otro para tratar la sepsis neonatal. Se necesitan más estudios para aclarar este tema (Mtitimila El 2007). Por lo que seguirá considerándose la epidemiología de cada institución el principal motivo de organizar un esquema antimicrobiano. Este estudio tiene la finalidad de considerar cuantas veces podría haberse seleccionado u esquema más apropiado.

En cuanto a la etiología de la sepsis tardía trabajos revisados en la base de datos bibliográfica de la literatura Latinoamericana de Ciencias de la Salud (LILACS) muestran

predominio de *Gram negativos* (Gaitán M, 1999). Todos los trabajos muestran presencia de *S. aureus* y *S. epidermidis* con porcentajes variables; parecidos a los de nuestros.

Gray J col (Gray J, 2001), en un estudio de tres años en el Children's Hospital (Birmingham, Reino Unido) que incluyó neonatos, obtuvieron resultados similares al nuestro en los hemocultivos, con predominio de bacterias *Gram positivas* (62%) sobre *Gram negativas* (31%).

Rubín y col (Rubín LG,), en un estudio multicéntrico en 35 hospitales en EEUU, revela la falta de consenso entre los neonatólogos en varios aspectos de la sepsis neonatal: la elección de terapia antibiótica a iniciar, el uso de antibiótico vancomicina, y la clasificación de *S. epidermidis* como patógeno o contaminante. En su estudio 54% de hemocultivos correspondió a *S. epidermidis*, 75% de neonatólogos usó vancomicina como parte de la terapia empírica y hasta 85% de ellos enviaron solo una muestra de sangre para cultivo.

En nuestro estudio tenemos que considerar que los pacientes pueden haber adquirido la infección en el lugar de nacimiento o la comunidad, y además sabiendo que las bacterias *Gram positivas* son más frecuentes que las *Gram negativas*; *in vitro* los gérmenes más frecuentes (*S. epidermidis*, *S. aureus* y *Klebsiella sp.*) muestran resistencia mayor a 50% a la ampicilina – amikacina. Teniendo en cuenta que la vancomicina es el antibiótico al cual muestran mayor sensibilidad *in vitro* las especies *Staphylococcus*.

En nuestro estudio se observó que el cambio o rotación de antibiótico se dio más frecuente en pacientes que presentaron datos de mala evolución clínica, presentando: fiebre, taquicardia, oliguria, hipotensión e hipoperfusión denominándose sepsis, con lo que tenemos que valorar el inicio o rotación de antibiótico según nuestra epidemiología.

Siendo efectivo el tratamiento empírico en la mayoría de los casos. La recuperación bacteriológica en nuestros pacientes fue considerada para cambio de esquema en alrededor de 50% de los casos y el resto por mala evolución clínica, sin germen aislado.

Esto se entiende si consideramos que solo el 21% de los casos se aislo un agente bacteriano.

Los objetivos del trabajo no son en relación a comparar un esquema contra otro, el inicio en general depende de las consideraciones clínicas, por antecedentes, tiempo de presentación de los datos de sepsis, foco específico de inicio y otros, lo que claramente debe continuar siendo la base de estas decisiones, el interés se centra en evaluar cuantas veces pudimos cambiar la decisión inicial. Pero como se ha comentado en la mitad de casos los cambios se debieron a la mala evolución clínica y con el cambio se resolvió las condiciones clínicas en la mayoría de los casos, no siendo necesario un tercer esquema de antibióticos, por lo que consideramos estar de acuerdo con lo que se plantea en la literatura consultada.

## 15. CONCLUSIONES

1. el esquema de tratamiento antimicrobiano en casos de sospecha de sepsis, debe considerar básicamente los antecedentes del paciente y la bacteriología de cada unidad médica y con esto en la mayoría de los casos se resuelve el problema.
2. La evaluación continua de los datos clínicos y bacteriología permite suspender con aceptable seguridad los antibióticos en los primeros tres días de haberse iniciado el esquema empírico.
3. Teniendo un conocimiento de la bacteriología de cada unidad se puede realizar un cambio de antibióticos o escalamiento cuando la clínica no mejora en los pacientes tratados y sin aislamiento bacteriológico.
4. Los esquemas usados en nuestra unidad se pueden considerar de adecuada eficacia en este momento
5. Es necesario continuar realizando estudios epidemiológicos como el presente para poder mantener vigencia de nuestros esquemas iniciales de manejo en sepsis.
6. Se recomienda, ampliar el presente trabajo, considerando previamente realizar cultivos para conocer la flora bacteriana del servicio. Que como ya lo mencionamos en estudios previos es similar a la nuestra.
7. La utilidad del presente trabajo tiene un enfoque clínico – bacteriológico, pues orienta la selección de los esquemas antimicrobianos, e indica que hasta el momento, no se puede demostrar estadísticamente una superioridad de un esquema terapéutico sobre el otro y que esto probablemente se deba a la sensibilidad del patógeno. Se propone a posteriori un estudio en el cual se clasifiquen los pacientes en dos grupos iniciales de manera aleatoria y se asigne esquema A o esquema B, en doble ciego, para al final de un modo prospectivo validar los resultados del trabajo presente, en el mismo servicio.

## **16. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO**

La principal limitación es que se trata de un análisis retrospectivo, en que la clasificación e integración del diagnóstico no es posible cuestionarlo, los momentos de epidemiología que se consideren en cada época del año pueden ser diversos de acuerdo a la frecuencia de aislamientos en un momento dado y esto produce un sesgo en la selección de antibióticos y en la celeridad de los cambios.

## 17. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	2015 Septiembre - Diciembre	2016 Enero	2016 Febrero – Abril	2016 Mayo	2016 Junio
Elaboración de la base de datos	x				
Recolección de la información		x	x		
Medición de las variables			x		
Análisis e interpretación de los resultados				x	
Entrega del proyecto					x

## 18. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS ESTA EN DIFERENTES ÓRDENES LAS CITAS

1. Alonso Zea Vera, Christie G. Turin, Theresa J. Ochoa. «Unificando los criterios de sepsis neonatal tardía: propuesta de un algoritmo de vigilancia diagnóstica.» *Rev Perú Med Exp Salud Pública.*; 31 (2): 358-363., 2014, April: 358-363.
2. Ana Paula de Souza, María de Lourdes Costa. «Diagnósticos de enfermería de recién nacidos con sepsis en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal.» *Rev. Latino- Am. Enfermagem.* ; 22 (2), 2014: 255-61.
3. Ana Paula de Souza, María de Lourdes Costa. «Diagnósticos de enfermería de recién nacidos en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal.» *Rev. Latino- Am-Enfermagem.* 2014; 22 (2): 255-61, 2014: 255-61.
4. Cinthya Yanet Tijerina, Isaías Rodríguez- Balderrama. «Sepsis Neonatal Intrahospitalaria. Incidencia y factores de riesgo.» *Rev Med Inst Mex Seguro Soc;* 49 (6), 2011: 643-648.
5. Coto Cotallo, Ibañez Fernández. «Protocolo diagnóstico-terapéutico de la sepsis neonatal.» *Bol Pediatr;* 46 (supl 1), 2006: 125-134.
6. Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología. «Editorial.» *Ginecología y Obstetricia de Mexico, Volumen 81, número 5.*, mayo 2013.
7. Fernandez Colomer, Coto Cotallo, Lopez Sastre. *Sepsis Nosocomial, Experiencia del Grupo de Hospitales Castrillo.* Asturias: Hospital Universitario Central de Asturias, 2010.
8. Gobierno Federal de Estados Unidos Mexicanos. «Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de Sepsis y Choque Séptico del Recién Nacido.» Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica., Noviembre 2012.
9. Gutiérrez Benjumea A, Alonso Romero L, Aller García. «Sepsis Nosocomiales en el período neonatal.» *Vox Pediátrica;* XIX (1), 2012: 14-17.

10. Henry Geovanni Gomez, María Teresa Rugeles, Fabián Alberto Jaimes. «Características inmunológicas claves en la fisiopatología de la sepsis.» *Infectio*. 19 (1), 2015: 40-46.
11. Hospital Infantil de Mexico Federico Gomez. «Sepsis Bacteriana del Recién Nacido, No Especificada.» *Guías Clínicas del Departamento de Neonatología*, 2011.
12. Jeannegda Valverde, Egda Farías. «Sepsis. Factores de Riesgo en Recién Nacidos Pretérmino.» *Revista de la Facultad de Medicina vol 30 Nri 1* ([www.scielo.org.ve](http://www.scielo.org.ve)), 2007.
13. José Luis Tapia, Cristina Reichhard, M. Isabel Saldías. «Sepsis Neonatal en la era de la profilaxia antimicrobiana prenatal.» *Revista Chilena de Infectología*; 24 (2), 2007: 111-116.
14. Kimberly G Lee, MD, MSc, IBCLC, Associate Professor of Pediatrics, Division of Neonatology, Medical University of South Carolina, Charleston, SC. *Medline Plus*. 27 de 04 de 2015. <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/007303.htm> (último acceso: 25 de 06 de 2016).
15. Lona Reyes, Vergudo Robles et al. «Etiología y patrones de resistencia antimicrobiana en sepsis neonatal temprana y tardía, en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal.» *Arch Argent Pediatr* 2015; 113(4):317-323, 2015.
16. Magdalena Cruz, Adriana Doren. «Sepsis Neonatal por Streptococcus Grupo B.» *Revista Chilena de Pediatría*; 79 (5), 2008: 462-470.
17. Mary T. Caserta, MD. *Merck's Manual Professional Version*. s.f. <https://www.merckmanuals.com/professional/pediatrics/infections-in-neonates/neonatal-hospital-acquired-infection> (último acceso: 25 de 06 de 2016).
18. Mazzucheli, M. Pazzi, M. Stronati. «Neonatal Sepsis, New Preventive Strategies.» *Arch Dis Child*; 99 (Suppl 2); , 2014: A1-A620.
19. Miguel Angel González, Marco Antonio Caraballo. «Sepsis Neonatal y Prematurez.» *Revista de Postgrado de Medicina*. No 160., 2006.

20. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. «Guías de Práctica Clínica de Sepsis Neonatal.» 2015.
21. MSP- Conasa Ecuador. «Componente Normativo Materno Neonatal.» 2008.
22. Mtitimila EI, Cooke RWI. «Regimenes de antibióticos para la sepsis neonatal temprana presunta.» *Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas* (apps.who.int/rhl/newborn/reviews/cd004495/es/), nº 4 (2007).
23. Natalia C. Carvalho, Rozilda L. de Souza, Felipe Dal-Pizzol. «Comet Assay in Neonatal Sepsis.» *Indian J Pediatr*; 77 (8), 2010: 875-877.
24. Orfali., José Luis. «Sepsis Neonatal. Nuevas Estrategias Terapéuticas.» *Revista Pediatría Electrónica Vol 1. ISSN 0718-0918.*, 2004: 25-32.
25. Organización Panamericana de la Salud. «AIEPI Neonatal. Intervenciones Basadas en la Evidencia.» 2009.
26. Phillip Dellinger, Mitchell M. Levy, Andrew Rhodes, Djillali Annane. «Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de sepsis grave y choque septicémico, 2012.» *CCMJournal, volumen 41, Número 2*, 2013.
27. Sequeda, Bustamante, Guardo, Valdelamar, Puello. «Etiología de la Sepsis Neonatal.» *Pediatría (Bogotá)*: 31(4): 134-40., 1996: 134-40.
28. Sistema General de Seguridad Social en Salud-Colombia. «Recién Nacido. Sepsis Neonatal Temprana.» *Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia*, 2013.
29. Dong Y, et al. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100:F257–F263. Late-onset neonatal sepsis: recent developments
30. Obiero C, Seale A, Berkley A, FRCPCH. , Empiric Treatment of Neonatal Sepsis in Developing Countries. *Ped Infect Dis J* 2015; 34 (6):659-66

## 19. ANEXOS

### ANEXO 1.

Tabla 1. Protocolo de la Guía de Práctica Clínica del Gobierno Federal de Estados Mexicanos

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	<p>La definición de choque séptico persiste probablemente como el punto más problemático. Se define por la presencia de disfunción cardiovascular, debido a que una de las principales diferencias en el choque séptico entre adultos y niños es que los niños pueden estar gravemente enfermos y mantener al mismo tiempo cifras de tensión arterial normales hasta fases muy avanzadas.</p>	<p>4 [NICE] Goldstein, 2005</p>
	<p>Aunque la verdadera incidencia de choque séptico no se conoce, un estudio de cohorte retrospectivo reciente de 3 800 RN admitidos en una UCIN en un período de 6 años reportó choque séptico en 1.3%, con una mortalidad asociada hasta de 71% en RN con peso bajo extremo (&lt;1000 g).</p>	<p>4 [NICE] Wynn, 2010</p>
	<p>El choque séptico se debe sospechar en cualquier RN con dificultad respiratoria y disminución de la perfusión, particularmente ante la presencia del antecedente materno de corioamnionitis o rotura prolongada de membranas.</p>	<p>2+ NICE Carrillo, 2002</p>
	<p>Es importante distinguir el choque séptico del choque cardiogénico causado por el cierre de un conducto arterioso en RN con cardiopatía congénita compleja conducto dependiente.</p>	<p>2+ NICE Carrillo, 2002</p>
	<p>El choque se puede definir por las variables clínicas, hemodinámicas, utilización de oxígeno y variables celulares. Se puede reconocer antes de que se presente hipotensión por una triada clínica que incluye:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotermia o hipertermia</li> <li>• Alteración en estado mental</li> <li>• Vasodilatación periférica (choque caliente) o extremidades frías (choque frío)</li> </ul>	<p>2+ NICE Carrillo, 2002</p>

E	La variabilidad de la FC se ha asociado con mayor mortalidad en niños graves (no necesariamente sépticos), los RN con FC <90 o >160 latidos por minuto (lpm).	2+ NICE Brierley, 2009 Carcillo, 2002
E	Inicialmente se reajustará la circulación mediante vasoconstricción periférica y aumento del gasto cardíaco, a expensas de la frecuencia cardíaca, la hipoperfusión no afectará a órganos preferenciales mientras esté compensado el choque.	4 [NICE] Payo, 2006
E	El consumo de oxígeno (VO <sub>2</sub> ), proporcionalmente ya alto en el niño, aumenta en esta situación de estrés y precisa aumentar el transporte del mismo (DO <sub>2</sub> ) mediante aumento del gasto cardíaco teniendo una limitada capacidad residual. Hipovolemia, hipoxemia y trombosis son la base de la fisiopatología del choque séptico.	4 [NICE] Payo, 2006
E	Se reportó la mortalidad a los 28 días de vida en una población de 48 RN con choque séptico. Es de destacar que la gran mayoría de las muertes ocurrió dentro de las 72 h del choque. Después de los 3 primeros días, el riesgo de muerte disminuyó considerablemente. La tasa de mortalidad fue de 40% a los 28 días, más alta que la descrita por sepsis neonatal.	2++ [NICE] Kernovant, 2008

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p data-bbox="261 1117 402 1255">E</p> <p data-bbox="435 1087 1101 1150">El diagnóstico del choque séptico es clínico. La anamnesis y la exploración física orientan el diagnóstico etiológico.</p> <p data-bbox="435 1180 1101 1297">En todos los casos los síntomas y signos son una combinación, a veces compleja, derivada de la causa desencadenante del choque, de la puesta en marcha de los mecanismos de compensación y del daño celular.</p>	<p data-bbox="1130 1117 1286 1209">4 [NICE] Payo, 2006</p>
<p data-bbox="261 1369 402 1507">E</p> <p data-bbox="435 1339 1101 1423">Los signos y síntomas son derivados de: 1. La presencia de mecanismos de compensación para mantener el transporte de O<sub>2</sub>:</p> <ul data-bbox="565 1432 1101 1633" style="list-style-type: none"> <li>• Aumento del trabajo respiratorio</li> <li>• Aumento de la resistencia friccional tisular y de la vía aérea</li> <li>• Quejido (auto PEEP)</li> <li>• Intento de incrementar la presión media en la vía aérea, el volumen residual funcional y la relación ventilación/perfusión.</li> </ul>	<p data-bbox="1130 1369 1286 1461">4 [NICE] Sánchez, 2008</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polipnea</li> <li>• Aumento del volumen minuto, compensación de acidosis metabólica o hipoxemia</li> <li>• Taquicardia</li> <li>• Incremento del gasto cardíaco</li> <li>• Vasokonstricción sistémica</li> <li>• Mantenimiento de la presión de perfusión tisular</li> <li>• Hipobermia, llenado vascular lento, gradiente térmico</li> </ul> <p>2. Derivados de la presencia de choque:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acidosis metabólica</li> <li>• Elevación del lactato sérico</li> <li>• Oliguria</li> <li>• Hipotensión arterial</li> </ul>	
	<p>En el choque séptico se precisará la confirmación microbiológica de la etiología infecciosa obtenida a partir de hemocultivo o tinción de Gram o de la demostración de microorganismos en sangre y secreciones.</p> <p>Se deben cultivar muestras de: sangre, orina, LCR y cualquier otro exudado o material posiblemente implicado, sin que esto suponga demora en la iniciación del tratamiento antibiótico.</p>	<p><b>B</b> [NICE] <i>Payr, 2006</i></p>

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	<p>El manejo del choque séptico se inicia con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mantener una vía aérea permeable</li> <li>• Mantener la respiración</li> <li>• Mantener la circulación</li> </ul>	<p><b>4</b> [NICE] <i>Wynt, 2010</i></p>
	<p>Se puede requerir IET por apnea o dificultad respiratoria grave. Iniciar la ministración de antibióticos y una evaluación continua de disfunción cardiovascular.</p>	<p><b>4</b> [NICE] <i>Wynt, 2010</i></p>

	<p>Es fundamental contar con un acceso vascular periférico y central para la reposición de volumen, ministración de antibióticos y terapia con vasopresores.</p>	<p><b>1</b> [NICE] Wynn, 2010</p>
	<p>El tratamiento oportuno, con la restauración rápida de una adecuada perfusión tisular que ha demostrado mejorar los resultados en adultos y niños con sepsis, debe ser la meta a conseguir en los neonatos.</p>	<p><b>4</b> [NICE] Wynn, 2010</p>
	<p>Hay cambios importantes en la práctica clínica para el apoyo hemodinámico del choque séptico en niños y recién nacidos, del año 2002 y en las guías del 2007.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Los inotrópicos deben ser ministrados a través de una vía periférica o intradérmica, si no está disponible el acceso central. Esta conclusión se basó en que pocos profesionales en el momento de la urgencia podían tener un acceso vascular central antes de 2 horas y que un retraso en la administración de inotrópicos se asoció con un riesgo de mortalidad 20 veces mayor.</li> <li>2. El oxígeno de alto flujo proporcionado por una cánula nasal debe estar húmedo y a temperatura adecuada cuando se usa como apoyo en la dificultad respiratoria, hasta que esté disponible una terapia definitiva.</li> <li>3. Aunque estuvo implícito en 2002, es ahora fuerte recomendación la ministración de antibióticos en la 1ª hora de tratamiento.</li> </ol> <p>Ver algoritmo de tratamiento de Choque Séptico Neonatal y Cuadro de Antibióticos.</p>	<p><b>4</b> [NICE] Kisson, 2010 Wynn, 2010</p>
	<p><b>Monitorización no invasiva:</b> Vigilar constantes vitales (FC, FR, temperatura central/periférica, presión arterial), oximetría de pulso, diuresis horaria. Realizar estudio ecocardiográfico para estimación de alteraciones hemodinámicas de la función cardíaca.</p>	<p><b>4</b> [NICE] Poyo, 2006</p>
	<p><b>Exploración hemodinámica invasiva:</b> requiere vigilancia continua de TA y PVC, tonometría gástrica, colocación de catéteres para determinar el índice cardíaco (IC), resistencias vasculares periféricas y pulmonares, SO<sub>2</sub> en sangre venosa mixta o vena cava superior (VCS).</p>	<p><b>4</b> [NICE] Poyo, 2006</p>

## ANEXO 2

**Tabla 2. Neonatos con Sepsis Neonatal. Servicio de Neonatología. Hospital Infantil de México Federico Gómez. 2015-2016**

Variable	Categoría	Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Masculino	90	58,06 %
	Femenino	65	41,94 %
Diagnostico principal	Ninguna	40	25,81 %
	Digestivas	36	23,23 %
	Cardiovasculares	26	16,77 %
	Mixtas	26	16,77 %
	Cromosomopatías	7	4,52 %
	Respiratorias	7	4,52 %
	Renales	5	3,23 %
	Neurológicas	4	2,58 %
	Otras	4	2,58 %
Clasificación según Peso/EG	AEG	113	72,90 %
	BPN	37	23,87 %
	RCIU	3	1,94 %
	GEG	2	1,29 %
Muerte Neonatal	Si	14	9,03 %
	No	141	90,97 %
Uso de Antibiótico	Si	114	73,55 %
	No	41	26,45 %
Rango de Edad Gestacional (semanas)	Menor a 33	14	9,03 %
	33 a 36	23	14,84 %
	37 a 40	113	72,90 %
	Mayor a 40	5	3,23 %
Peso (gramos)	Media	2650,71	
	Mediana	2800,00	
	Mínimo	700,00	
	Máximo	5200,00	
	Rango	4500,00	
	Cuartil 1	2285,00	
	Cuartil 2	3185,00	
Edad Gestacional (semanas)	Media	37,05	
	Mediana	38,00	
	Mínimo	24,00	
	Máximo	41,00	
	Rango	17,00	
	Cuartil 1	36,50	
Cuartil 2	39		
<b>Total pacientes</b>	n	155	

## ANEXO 3

**Tabla 3. Esquemas ATB. Neonatos con sepsis neonatal. Servicio de Neonatología.  
Hospital Infantil de México Federico Gómez. 2015-2016**

Variable	Categoría	Frecuencia	Porcentaje
Tipo de Esquema	Esquema A	87	56,10 %
	Esquema B	57	36,70 %
	Esquema C	36	23,20 %
	Esquema D	18	11,60 %
<b>Total</b>	<b>n</b>	<b>198</b>	<b>100 %</b>
Número de Esquemas aplicados	Esquema A	67	58,70 %
	Esquema B	20	17,5 %
	Esquema C	25	21,90 %
	Esquema D	2	1,70 %
<b>Total</b>	<b>n</b>	<b>114</b>	<b>100 %</b>
Motivo de cambio de ATB	Aislamiento	26	23,00 %
	Mala Evolución	27	24,00 %
	No Necesario	26	23,00 %
	No hubo cambio	34	30,00 %
<b>Total</b>	<b>n</b>	<b>113</b>	<b>100 %</b>
Rotación	Solo A	53	40,01%
	Solo B	11	8,30 %
	Solo C	2	1,50 %
	De A a B	28	21,20 %
	De A a C	3	2,20 %
	De B a C	28	21,20 %
	De C a D	4	3,00 %
	4 Esquemas	3	2,20 %
<b>Total</b>	<b>n</b>	<b>132</b>	<b>100 %</b>
Motivo de cambio del Esquema A	Completaron esquema	33	27,20 %
	Retiro	21	17,30 %
	Rotación a B	29	23,90 %
		4	3,30 %
	Rotación a C		
	Aislamiento	14	11,50 %
	Sepsis	20	16,50 %
<b>Total</b>	<b>n</b>	<b>121</b>	<b>100 %</b>
Motivo de cambio del Esquema B	Completaron esquema	7	15,20 %
	Retiro	2	4,30 %
	Rotación a C	16	34,80 %
	Aislamiento	6	13,00 %
	Sepsis	15	32,60 %
<b>Total</b>	<b>n</b>	<b>46</b>	<b>100 %</b>
Crecimiento bacteriano en cultivo	Positivo	34	21,90 %
	Negativo	121	78,10 %
<b>Total</b>	<b>n</b>	<b>155</b>	<b>100 %</b>

## ANEXO 4

**Tabla 4. Esquemas ATB. Neonatos con sepsis neonatal. Servicio de Neonatología.  
Hospital Infantil de México Federico Gómez. 2015-2016**

Variable	Categoría	Frecuencia	Porcentaje	
Gérmenes aislados	Klebsiella pneumoniae	2	1,29 %	
	Acinetobacter ursigni	1	0,65 %	
	Burkordelia gladoli	1	0,65 %	
	E. coli blees (+)	2	1,29 %	
	Enterococo faecalis	1	0,65 %	
	Staphylococcus epidermidis	16	10,32 %	
	Staphylococcus hominis	2	1,29 %	
	Staphylococcus lugdunensis	1	0,65 %	
	Muerte Neonatal	Si	14	9,03 %
		No	134	86,45 %
<b>Total</b>	<b>n</b>	<b>148</b>	<b>100 %</b>	
Motivo de cambio de ATB	Aislamiento	26	23,00 %	
	Mala Evolución	27	24,00 %	
	No Necesario	26	23,00 %	
	No hubo cambio	34	30,00 %	
<b>Total</b>	<b>n</b>	<b>113</b>	<b>100 %</b>	
Motivo de cambio del Esquema B	Completaron esquema	7	15,20 %	
	Retiro	2	4,30 %	
	Rotación a C	16	34,80 %	
	Aislamiento	6	13,00 %	
	Sepsis	15	32,60 %	
<b>Total</b>	<b>n</b>	<b>46</b>	<b>100 %</b>	
Crecimiento bacteriano en cultivo	Positivo	34	21,90 %	
	Negativo	121	78,10 %	
<b>Total</b>	<b>n</b>	<b>155</b>	<b>100 %</b>	

**ANEXO 5**

**Hoja de Recolección de datos**

**Efectividad de lo esquemas empíricos de antibióticos usados en la terapia de sepsis tardía en el servicio de neonatología en el periodo septiembre 2015-marzo 2016. hospital Infantil del México Federico Gómez**

Formulario

- 1 Edad neonatal al momento del desarrollo de sepsis tardía:  días
- 2 Sexo: masculino  femenino
- 3 Edad gestacional al momento del nacimiento:  semanas
- 4 Peso al nacer:  gramos
- 5 Clasificación según peso para la edad gestacional: AEG  BPN   
GEG  RCIU
- 6 Presencia de comorbilidades: No  anomalías congénitas   
fungemia  hipertensión pulmonar con o sin COR pulmonar   
comorbilidades neuromusculares
- 7 Antecedentes de riesgo perinatal: ruptura prematura de membranas   
infección de vías urinarias maternas  embarazo múltiple   
corticoides perinatales  eclampsia / preeclampsia   
antibióticos antes del parto  hemorragia preparto   
coriamnionitis
- 8 Ruptura prematura de membranas mayor a 24 horas
- 9 Administración de corticoides prenatales: si  no
- 10 Vía del parto: cesárea  vaginal
- 11 Reanimación en la sala de partos: si  no
- 12 Tipo de reanimación en sala de partos: ventilación con presión positiva   
Intubación endotraqueal  epinefrina  compresión torácica
- 12 Puntuación de Apgar
- 13 Surfactante: si  no
- 14 Número de días con ventilación convencional en el día 7
- 15 Número de días con ventilación de alta frecuencia en el día 7
- 16 Oxígeno de alta flujo en el día 7 si  no
- 17 Tipo de esquema de antibióticoterapia empírica  
Ampi + Cefo  Ampi + Amik
- 18 duración de los esquemas de antibióticoterapia
- 19 Edad al momento de inicio
- 20 NEC si  no
- 21 Muerte si  no
- 22 duración del tratamiento:  días
- 23 Necesidad de cambio de tratamiento o tratamiento adicional si  no
- 24 hemocultivo positivo
- 25 Agente