



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

PETROLEOS MEXICANOS

PROGRAMA DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA

Impacto de la prueba Light Cyler SeptiFast sobre los días de estancia, días de uso de antimicrobianos y la mortalidad en recién nacidos con sospecha de sepsis del Hospital Central Sur de Alta Especialidad.

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**

PRESENTA:

Pilar Miyoko Martínez Matsumoto

Director de Tesis:

Dr. Jesús Reyna Figueroa

Asesores:

Dr. Guillermo Hideo Wakida Kusunoki

Dra. Ana Elena Limón Rojas

Ciudad de México, Julio del 2016



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.

Dra. Ana Elena Limón Rojas

Director del Hospital Central Sur de Alta Especialidad
PEMEX

Dra. Judith López Zepeda

Jefa del Departamento de Enseñanza e
Investigación

Dr. Guillermo Hideo Wakida Kuzunoki

Profesor Titular del Curso

Dra Xochitl Ramírez Machuca

Profesor adjunto del curso

Dr. Jesús Reyna Figueroa

Director de Tesis

Dr. Jesús Reyna Figueroa

Asesor de Tesis

Agradecimientos

A mi tutor de tesis por todo su apoyo y enseñanza
A todos los doctores que contribuyeron a mi formación
A mi familia por el apoyo incondicional

Índice

1. Definición del problema.....	6
2. Marco teórico.....	6
2.1 Factores de riesgo y epidemiología.....	11
2.2 Etiología de la sepsis neonatal.....	12
3. Justificación.....	16
4. Hipotesis.....	17
4.1 Hipótesis nula.....	17
4.2 Hipótesis alterna.....	17
5. Objetivo general.....	17
6. Material y métodos.....	17
6.1 Tipo de estudio.....	17
6.2 Definición del universo.....	17
6.3 Criterios de inclusión.....	17
6.4 Criterios de exclusión.....	18
6.5 Definición de variables.....	18
7 Arquitectura del estudio.....	18
7.3 Fuente de datos.....	18
7.4 Análisis estadístico.....	18
8 Carta de consentimiento informado.....	19
9 Recursos y logística.....	19
10 Resultados.....	20
11 Discusión.....	21

12	Conclusión.....	22
13	Referencias bibliográficas	22
14	Anexos.....	27

Definición del problema

La sepsis es un problema muy común en los pacientes hospitalizados, siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad, prolongando la estancia hospitalaria y elevando los costos de su atención. El diagnóstico e inicio temprano de antimicrobianos adecuados, mejoran la supervivencia de los pacientes y disminuye la resistencia a dichos fármacos.

El hemocultivo a pesar de ser el estándar de oro para el diagnóstico de sepsis, tiene baja sensibilidad y un periodo prolongado de resultado, sin embargo el Light Cycler SeptiFast es una herramienta de biología molecular que tiene una mayor sensibilidad y menor tiempo de resultados; ayudando así a disminuir la mortalidad en los pacientes diagnosticados oportunamente, con instauración de tratamiento específico y teniendo un impacto en los días de estancia hospitalaria.

Marco teórico

Debido al impacto que tiene la sepsis neonatal como causa de morbilidad y mortalidad en las unidades de cuidados intensivos y el alto costo de la estancia hospitalaria por la demora en la identificación del agente etiológico mediante metodologías tradicionales como el cultivo, es necesaria la búsqueda e implementación de técnicas alternativas de diagnóstico que permitan la identificación microbiana en un menor tiempo, como el caso de la Biología Molecular de la que se han implementado varias técnicas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la identificación de secuencias conservadas de los genes bacterianos del ácido ribonucleico ribosomal (rRNA) 16S, 23S y regiones intermedias entre ambos ¹.

Así mismo, la PCR se ha empleado para el diagnóstico de bacterias especie-específicas y también se ha adaptado para la búsqueda de múltiples bacterias (PCR multiplex) que comúnmente se detectan en muy baja frecuencia ². De entre ellos Light Cycler SeptiFast®, identifica 25 microorganismos considerados causantes de

más del 90% de las infecciones que se presentan en las unidades de cuidados intensivos.

Una parte importante del estudio de estas herramientas diagnósticas, es el evaluar el impacto de las mismas sobre una serie de variables que impactan en los diferentes servicios de salud a causa de la sepsis, como son; los días estancia, los días de uso de antimicrobianos y la mortalidad de los sujetos. Para tal efecto, en el presente estudio, evaluamos el impacto que la prueba de Light Cyler SeptiFast tiene sobre estas variables; comparado con el sistema convencional del hemocultivo.

Los programas de salud de un país deben incluir políticas sanitarias que atiendan tanto a las enfermedades infecciosas como a las no infecciosas; por lo que sus metas y estrategias deben adaptarse a las necesidades de la población; a los recursos e infraestructura que posee, siempre buscando mejorar los indicadores básicos de la calidad de la atención³. Por lo tanto los diferentes sistemas de salud alrededor del mundo tienen el mismo objetivo; incrementar la calidad de los servicios sanitarios al mayor número de personas posibles al menor costo. Situación difícil si se considera que los retos en el cuidado de la salud de una población varían de región a región⁴.

Dentro de los indicadores básicos de la calidad en la atención se encuentra la mortalidad infantil; tópico para el que históricamente se han ideado políticas de alto impacto como el esquema universal de vacunación, considerada una de las intervenciones más exitosas en todo el mundo, que ha impactado positivamente en la salud pública mundial⁵⁻⁶. Aun así, el panorama epidemiológico mundial establece que más de 10 millones de niños mueren cada año, la mayoría en países en vía de desarrollo. El 90% de las muertes ocurren en solo 42 países, consecuencia de diarrea, neumonía, sarampión malaria, HIV/SIDA, y las complicaciones asociadas a desnutrición⁷.

De acuerdo a los datos publicados por la UNICEF, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el banco mundial; en México la mortalidad de niños < 1 año ha pasado de 56 muertes /1,000 nacidos vivos en 1980 a 13/1,000 nacidos vivos en el 2014; lo que se considera una disminución relevante ⁸. La mortalidad en < 1 año de edad en México ha reducido en el 73.6% en el quinquenio de 2010 -2014; con respecto al quinquenio de 1980-1984. Con respecto al periodo de 2005 -2009, se observa una disminución del 14%⁹. Estas cifras contrastan con las notificadas por Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) de la Secretaria de Salud Federal: De 1980 a 1984: 34.3; de 1985 a 1989: 24.5; de 1990 a 1994: 20.3; de 1995 a 1999: 18.9; del 2000 a 2004: 16, y de 2005 a 2009: 15.4.

Sin embargo, la proporción de muertes neonatales con respecto a los niños menores de cinco años ha ido incrementando. El 80% de las muertes neonatales son causadas por complicaciones asociadas a nacimientos prematuros y al bajo peso al nacer, asfisia perinatal y traumatismos en el parto; además de las infecciones¹⁰. **(Ver gráfica 1)**

Los mecanismos por los cuales el recién nacido se infecta y desarrolla un proceso sistémico inflamatorio pueden establecerse incluso desde antes del nacimiento; indiscutiblemente el feto se encuentra en un medio óptimo y estéril; que puede ser afectado si los microorganismos que colonizan el canal del parto ascienden y llegan al líquido amniótico como consecuencia de la ruptura de membranas ¹¹ o por su capacidad de penetrar las membranas amnióticas intactas y causar corioamnioitis ¹². Durante el periodo prenatal además, la trasmisión de la madre al feto a través del torrente sanguíneo es un mecanismo corroborado para algunos microorganismos sobre todo de tipo viral que pueden gatillar el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y se manifiesta al nacimiento¹³. Posteriormente, el paso del producto a través del canal del parto y la infección adquirida de origen nosocomial son dos mecanismos importantes de transmisión, esta última incluso ha incrementado su

frecuencia conforme se ha desarrollado la tecnología, se han equipado las UCIN y se ha logrado una mayor sobrevivencia de recién nacidos prematuros extremos, quienes tienen estancias hospitalarias prolongadas, y por consecuencia una mayor posibilidad de infectarse con microorganismos nosocomiales con altos porcentajes de resistencia antimicrobiana ¹⁴. Es por ello que el mecanismo de transmisión diferencia a las infecciones congénitas (transmisión a través del torrente sanguíneo materno-fetal) de las intrauterinas (transmisión de un microorganismo por ascenso del canal del parto al líquido amniótico)¹⁵.

Para cualquiera de los panoramas anteriores, la clasificación de sepsis durante el primer mes de vida, favorece el entendimiento de la enfermedad, una vez que los factores de riesgo, los microorganismos, el tratamiento y el pronóstico pueden variar. Es aceptado en la actualidad que de acuerdo al tiempo de presentación la sepsis se clasifica en¹⁶:

- a) Sepsis temprana: Cuando se presentan los datos clínicos antes de las 72 horas de vida.
- b) Sepsis tardía: Cuando se presenta después de las 72 horas y hasta los 30 días de vida.

Dentro de estos conceptos clasificatorios; merece especial mención además; la sepsis de adquisición nosocomial establecida cuando el neonato presenta datos de SIRS después de 48 horas de mantenerse hospitalizado¹⁷. Y la clasificación de la enfermedad causada por bacterias como *Streptococcus* del grupo B (GBS) y *Listeria monocytogenes* denominada enfermedad de presentación temprana que abarca del nacimiento a los siete días de vida, la enfermedad de presentación tardía de los siete a los 30 días, y la enfermedad muy tardía del mes de edad hasta aproximadamente tres meses de vida¹⁸.

La sepsis es una enfermedad considerada un problema de salud en los recién nacidos; una vez que un porcentaje importante de ellos, ingresa a las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) con datos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), por prematuridad o por repercusión neonatal de enfermedades crónico-degenerativas maternas y los costos económicos y sociales que implica esta enfermedad se han incrementado a la par de los avances tecnológicos y al uso de antimicrobianos de amplio espectro¹⁹.

Existe por lo tanto una repercusión directa en el cambio epidemiológico de los microorganismos causantes de sepsis y ha modificado la manera en la que se aborda este problema. Los estudios para conocer los agentes predominantes en un sitio específico, ha permitido redefinir los esquemas antimicrobianos utilizados en una región particular; independientemente de las recomendaciones generales dictadas a nivel internacional²⁰.

Con la introducción de la penicilina y de los aminoglucósidos para el tratamiento de las infecciones neonatales en los reportes de 1944 a 1965 y posteriormente con la creación de las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) que ofrecían un mejor soporte cardiorrespiratorio, la mortalidad debido a sepsis se redujo al 16%. *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus* del grupo A fueron las principales causas de sepsis neonatal de 1933 a 1943. De los años 1940s a 1960s los organismos gramnegativos, especialmente *Escherichia coli* se convirtieron en la principal causa²¹. A partir de la década del 70 el cambio en el patrón epidemiológico de los microorganismos en sepsis neonatal ha sido constante: los cocos grampositivos fueron los principales agentes en la era pre-sulfonamidas, la *Escherichia coli* y otras enterobacterias al introducirse los antimicrobianos, el *Staphylococcus aureus* de 1950 a 1963 y el *Streptococcus agalactiae* y la *E. coli* a partir de 1979. En la última década, una serie de estudios ha informado un cambio evidente en los agentes que causan sepsis neonatal temprana con un número incrementado de fracasos terapéuticos del

esquema ampicilina más amino glucósido. Actualmente los *Staphylococcus* coagulasa negativos considerados hace algunos años como contaminantes y los hongos se han posicionado como microorganismos de importancia en la Infectología neonatal, en donde se incluyen infecciones sistémicas ²².

Factores de riesgo y epidemiología.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el mundo fallecen casi 5 millones de recién nacidos al año; el 98% de esas muertes se presentan en países en desarrollo, y de ellas entre el 30 y 40% están relacionadas con sepsis. La incidencia global de la enfermedad en la etapa neonatal se considera es mayor que en otros periodos de la vida, notificándose en países desarrollados una incidencia de 1 a 5 casos /1000 nacidos vivos y en países en vías de desarrollo de 49 a 170 /1000 nacidos vivos ²³, con una mortalidad promedio de 15.9%.²⁴.

Dependiendo la región geográfica y la institución de estudio variaran las cifras encontradas, estas se modifican de acuerdo a la presencia de algunos determinantes de salud negativos (factores de riesgo) históricamente estudiados y definidos contundentemente; como por ejemplo en 1996 Yancey y cols determinaron mediante un análisis multivariado que los recién nacidos cuyas madres padecen corioamnioitis o endometritis presentan un riesgo de 4.4 y de 6.4 respectivamente de desarrollar sepsis. Mientras que el parto pretérmino junto con la colonización de *Streptococcus* del grupo B otorgan un riesgo de 4.2. Otros como el uso de monitorización interna por más de 12 horas (riesgo 7.2), la exposición antenatal de esteroides, el Apgar bajo a los cinco minutos y el uso de reanimación neonatal avanzada son factores asociados a sepsis neonatal antes de los siete días de vida²⁵. Por otra parte, las infecciones nosocomiales son una causa importante de morbilidad en las salas de cuidados intensivos neonatales (UCIN) de todo el mundo, ya que se estima que de 2 a 5% de los pacientes hospitalizados presentará una infección adquirida de manera

intra-hospitalaria²⁶. El 71.5% de las infecciones nosocomiales se presentan en neonatos menores de 1 500 g de peso; debido a la conjunción de los principales factores de riesgo descritos para el desarrollo de sepsis nosocomial, como son: Prematurez, peso bajo, uso de nutrición parenteral total (NPT), uso prolongado de antibióticos, uso de esteroides, uso de catéteres y ventilación mecánica²⁷.

El uso de catéteres tanto umbilicales como venosos centrales, se han analizado, considerándose que posterior a cinco días de la inserción del catéter umbilical y la estancia del catéter venoso central mayor a 12 días; el riesgo de infección asociada a catéter se incrementa de manera importante, asociándose a infecciones por SCN, *S aureus* y enterobacterias²⁸.

Etiología de la sepsis neonatal.

GBS es considerada una de las bacterias con mayor importancia en todo el mundo, en países como Estados Unidos e Inglaterra se consideran la causa más frecuente de infección neonatal grave y se ha reportado una alta frecuencia de colonización hasta en el 60% de las mujeres embarazadas. Regiones donde la profilaxis intraparto ha demostrado ser efectiva para disminuir la transmisión vertical de la infección; motivando que numerosos países hayan adoptado las recomendaciones hechas por los Centros de Prevención y Control de Enfermedades (CDC)²⁹, y de las cuales algunos países han hecho adaptaciones de acuerdo con las características de la enfermedad de la región³⁰. En algunos países como México se informó sobre la primera cifra de colonización materna por SGB en 1981,12 ubicándola en el 10.1% de las mujeres embarazadas, cifras más reciente son congruentes con ese porcentaje reportando un promedio de colonización del 9.8%; lo que significa que prácticamente no hay cambios como colonizador materno. No obstante, se ha demostrado que la prevalencia de serotipos considerados virulentos como el tipo III ha incrementado, con frecuencias de alteración neonatal (muerte y sepsis) de 6% y 5% respectivamente.

Aunado además a ello se ha demostrado es un factor de riesgo para ruptura prematura de membranas (OR 5.5, IC95%, 2-14) $p < 0.05$)³¹ y prematuridad. En México aún no se adoptan dichas recomendaciones de manera oficial, pero el impacto de considerar al menos la identificación por cultivo en cérvix u orina materna para manejar profilaxis intraparto ha disminuido las cifras de muerte neonatal y de sepsis neonatal en un 35% y 18% respectivamente. La actual distribución de SGB en países como India, China, Brasil y otros países en desarrollo no es clara³².

De 1995 a 1996 se confirmó una tasa de 3.5 casos/1000 nacimientos, con cultivo positivo para SGB (1.4 casos/1000 nacimientos) a diferencia de microorganismos como *Escherichia coli* (0.6 casos/ 1000 nacimientos)³³.

Algunos estudios han determinado que SCN se han aislado hasta en el 22.5% de los casos de sepsis de inicio temprano, y sobre todo en niños con peso muy bajo al nacimiento; a pesar de ello la mayor importancia de este grupo bacteriano se encuentra ubicada en la sepsis de origen nosocomial, donde en los últimos años se han convertido en los patógenos aislados con mayor frecuencia, una vez que se ha roto las barreras primarias de defensa como la piel con los catéteres o la vía respiratoria con el uso de ventilación mecánica.

En países de Latinoamérica los microorganismos predominantes en sepsis neonatal han mantenido una tendencia hacia el predominio de enterobacterias; y específicamente se realza la importancia de microorganismos multiresistentes por la producción de betalactamasas de amplio espectro y la emergencia de microorganismos grampositivos considerados con anterioridad como contaminantes o agentes no bacterianos como las levaduras de manera más frecuente³⁴.

El comportamiento epidemiológico de las infecciones por levaduras está sufriendo una transición importante en los últimos años; el aislamiento de especies de *Cándida* no *albicans* es cada vez más frecuente y por consecuencia el incremento en la resistencia

antimicótica de estos microorganismos es en un inicio el problema más importante. Las especies del género *Cándida* son causantes en Estados Unidos del 16% de infecciones nosocomiales en la edad pediátrica, ocasionando de 1.5 a 2 millones de muertes por año; mientras que en los países en vías de desarrollo causa de 4,000 a 5,000 muertes por día. 3 En la etapa neonatal, *Cándida parapsilosis* ha logrado ubicarse como el microorganismo más importante de infección micótica; o en el mejor de los casos ha igualado a *Cándida albicans*³⁵.

El conocimiento oportuno del comportamiento epidemiológico de la infección por levaduras no debe pasar desapercibido en el control intrahospitalario de infecciones, ya que el comportamiento actual de estos microorganismos, proyecta a futuro un desplazamiento importante de microorganismos bacterianos reconocidos³⁶. Estudios más recientes contemplan una frecuencia de bacterias anaerobias en un 1.62%. , particularmente especies de *Bacteroides*, resistentes a amoxicilina pero sensibles a metronidazol³⁷. Las bacterias encontradas en la comunidad poseen a *Staphylococcus aureus* (14.9%), *Escherichia coli* (12.2%), y *Klebsiella sp* (11.6%) como las más frecuentes, sin embargo se han observado variaciones en diferentes regiones. *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae* son prevalentes en África, mientras *Klebsiella* es altamente prevalente en el Sureste asiático, donde también se encuentran las cifras más altas de mortalidad y con mayores cifras de resistencia antimicrobiana³⁸.

Desde que Alexander Fleming comunicó en el *British Journal of Experimental Pathology* el descubrimiento de la penicilina en el St. Mary's Hospital de Londres¹, la importancia de este hallazgo, que revolucionó la microbiología del siglo XX, se vio rápidamente opacada al documentarse la existencia de cepas de *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* que desarrollaron resistencia³⁹; descalificando la promesa de que las enfermedades infecciosas dejarían de ser una causa de muerte en el humano⁴⁰. A partir de ello el conocimiento científico documentó la presión selectiva

que ejercen los antibióticos en el material genético y en el mantenimiento de la homeostasis del ecosistema bacteriano, que en términos de complejidad excede considerablemente a la del genoma humano⁴¹.

El análisis de la resistencia microbiana a los antibióticos de elección es difícil, debido a la variación ya comentada con anterioridad de los microorganismos y de su susceptibilidad de país a país, e incluso de hospital y hospital. Algunos estudios sin embargo coinciden en los microorganismos y en los antimicrobianos a los que son resistentes. En Colombia se muestrearon 3710 pacientes de los cuales 1097 fueron positivos, con una distribución SCN (64,2%); *Enterococcus* (13,8 %). *S aureus* (13,3 %). *Klebsiella* sp (45,2 %); *Escherichia coli* (30,9 %) *Serratia* sp (10,1 %). 4.9% La sensibilidad de SCN y *S aureus* a la vancomicina fue del 100 %. Hubo 86,4 % de resistencia de SCN a los betalactámicos. La sensibilidad de los Gram-negativos para betalactámicos fue del 98,1 %⁴².

En México se ha reportado SCN 42.2%, *Staphylococcus aureus* 26.6%, *Enterococcus* sp 6.8%, *Streptococcus agalactiae* 5.8%, *Escherichia coli* 12.6%, *Enterobacter cloacae* 3%, *Citrobacter* sp 1%, *H influenzae* 1%. *Cándida* sp 1% De los 64 cultivos, 21 fueron considerados negativos. De los 43 restantes el 79% fue resistente a ampicilina y amikacina, tratamiento mundialmente reconocido como de elección en la sepsis neonatal⁴³; mientras que en Perú se reporta un 63% de hemocultivos positivos en recién nacidos (de 134 solicitudes de cultivos diversos donde *Staphylococcus epidermidis* (38,3%), *Staphylococcus aureus* (12%) *Klebsiella* sp (10%), *Alcaligenes* (4,6%), *Acinetobacter* sp (4%) y *Pseudomonas aeruginosa* (4%), y 7 aislamientos de *Cándida* sp. *S. epidermidis* mostró sensibilidad de 100% a vancomicina, 90% a cefotaxima, 50% a amikacina y ampicilina y 37% a oxacilina. *S. aureus* mostró sensibilidad de 100% a vancomicina, 57% a cefotaxima y 33% a oxacilina *Klebsiella* mostró sensibilidad de 100% a ciprofloxacina e imipenen, 44% a ceftriaxona, 20% a ceftazidima y 14% a ampicilina; la resistencia a amikacina fue del 100%⁴⁴.

Una cantidad importante de aislamientos no son sensibles al esquema de tratamiento estandarizado con ampicilina más un amino glucósido, estableciéndose que el 42% corresponden a SCN, *S aureus* en el 26.6%, *Citrobacter* y *Cándida* sp. ⁴⁵ (ver Cuadro 1 y 2; Grafica 1)

La sepsis neonatal es una causa importante de muerte en pacientes críticamente enfermos, principalmente en países en vías de desarrollo, siendo difícil el diagnóstico de la misma. Al presentar sospecha de sepsis se da inicio de manejo antimicrobiano ya que este debe ser precoz, porque la respuesta bactericida de un antibiótico varía si se inicia de manera precoz vs un inicio tardío, ya que al inicio de la enfermedad se elimina mayor número de bacterias⁴⁸, disminuyendo así la mortalidad en el neonato. Al tener un diagnóstico incierto del microorganismo se debe emplear un esquema antimicrobiano de amplio espectro y completar dicho tratamiento, sin tener resultados clínicos esperados, aumentando así los costos en cuanto al manejo antimicrobiano al igual que el número de días de hospitalización⁴⁵.

JUSTIFICACION

Los pacientes recién nacidos con sepsis tienen una alta mortalidad, misma que aumenta si el antimicrobiano iniciado es inapropiado. El diagnóstico es difícil debido a que el estándar de oro (hemocultivo), tiene una baja sensibilidad y especificidad, teniendo un amplio margen de falsos negativos. Es por eso que los estudios de biología molecular como SeptiFast ayudan a un diagnóstico temprano, y se espera que con la instauración del tratamiento específico en forma oportuna, se mejorara morbimortalidad del paciente, tomando en cuenta sobre todo variables como los días estancia hospitalaria, los días de uso de antimicrobianos y la mortalidad; lo cual pretende ser evaluado mediante este estudio.

HIPOTESIS

Hipótesis nula: El uso de SeptiFast disminuirá el número de días de antibiótico, la mortalidad y los días de estancia hospitalaria en los pacientes con sospecha de sepsis.

Hipótesis alterna: El uso de Hemocultivo disminuirá el número de días de antibiótico, la mortalidad y los días de estancia hospitalaria en los pacientes con sospecha de sepsis.

OBJETIVO GENERAL

Identificar el impacto del uso de SeptiFast en la disminución de días de estancia, uso de antimicrobianos y mortalidad en pacientes con sospecha de sepsis en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad.

MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO

Estudio retrospectivo de caso-control, anidado en una cohorte.

DEFINICION DEL UNIVERSO: Se incluirán pacientes recién nacidos del servicio de Pediatría del Hospital Central Sur de Alta Especialidad en dos grupos;

- 1) Casos: Recién nacidos con sospecha de sepsis a los cuales además de hemocultivo, se les solicitó la prueba de SeptiFast de 2009 a 2014.
- 2) Controles: Recién nacidos con sospecha de sepsis a los cuales solo se les solicitó hemocultivo, de 2006 a 2009.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- 1) Pacientes recién nacidos del Hospital central sur de alta especialidad.
- 2) Con sospecha de sepsis, de acuerdo a los siguientes criterios ⁴⁶. **(Ver tabla 1.)**
3. Que se haya solicitado hemocultivo y SeptiFast o solo SeptiFast.

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Que tengan expediente electrónico incompleto
2. Que no se cuente con resultado de hemocultivo

DEFINICION DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN DE LA VARIABLE
Sepsis	Cualitativo nominal	-NOSEP-1 positivo - Aislamiento bacteriano
Sospecha de sepsis	Cualitativo nominal	NOSEP- 1: >8
SeptiFast	Cualitativo nominal	1ml de sangre periférica o de catéter venoso central procesado en Kit SeptiFast Lys MGrade y el equipo MagNa Lyser® (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany)
Hemocultivo	Cualitativo nominal	1ml de sangre tomada de vena periférica y/o catéter venoso central cultivado en botella para hemocultivo empleando el equipo automatizado BacT/ALERT® 3D (BIOMERIEUX).
Recién nacido	Cualitativo ordinal	Los primero 28 días de vida extrauterina
Días de estancia	Cuantitativo discreto	Número de días de estancia dentro del hospital desde el momento de sospecha de sepsis hasta su egreso
Días de antibiótico	Cuantitativo discreto	Número de días efectivos de antibiótico utilizado
Muerte	Cualitativo binomial	Neonato que presenta asistolia, corroborado por electrocardiograma.

FUENTE DE LOS DATOS:

La información de las características clínicas, de laboratorio, días estancia, días de uso de antimicrobianos y muerte, se obtendrán del expediente clínico electrónico de cada paciente.

Los resultados de la prueba SeptiFast se obtendrá de la base de datos del estudio multicentrico⁴⁷ en el cual el Hospital participó. Y que se establece como una rama de investigación asociada al mismo.

ANALISIS ESTADISTICO.

La información sobre las variables e indicadores para la evaluación cuantitativa se analizará con el promedio (o media aritmética), el análisis de regresión y el análisis de panel. Para calcularla se toman en cuenta los valores de los indicadores para todas

las observaciones realizadas tanto en los participantes como en el grupo de control. Se suele calcular el promedio para cada uno de los grupos (participantes y control); la diferencia entre las dos observaciones promedio, es el impacto de la estrategia utilizada.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por las características del estudio, la elaboración de consentimiento informado no es aplicable; una vez que se trabajara con una base de datos ya existente, de un estudio ya publicado, del cual se desprende la actual propuesta. Lo que lo define como un estudio sin riesgo.

RECURSOS

Contamos con información de 86 muestras de sangre colectadas de igual número de pacientes, admitidos en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad en un periodo comprendido de 2009 a 2014, en cada caso un cultivo de sangre fue requerido (1.0 ml de sangre) y 1.0ml de sangre para realizar la prueba molecular (Ligth Cycler SeptiFast) de acuerdo a la estandarización realizada en el laboratorio de microbiología. Los 86 pacientes muestreados se refirieron con sospecha de sepsis de acuerdo a los criterios de la escala NOSEP-1. **(Ver tabla 1)**

Procedimientos de laboratorio previamente realizados:

Se emplearon dos muestras de sangre por paciente, la primera fue recolectada en un tubo con EDTA (1.0mL; de acuerdo a estandarización previa), que se empleó para la detección molecular por el kit de PCR en tiempo real de la marca Roche (SeptiFast Test). La segunda muestra (1.0mL) se utilizó para inocular directamente una botella para hemocultivo empleando el equipo automatizado BacT/ALERT® 3D (BIOMERIEUX). El DNA fue extraído realizando la lisis mecánica de la muestra sanguínea, empleando el Kit SeptiFast Lys MGrade y el equipo MagNa Lyser® (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Se utilizó el SeptiFast Prep Kit MGrade para la extracción de DNA siguiendo las instrucciones del fabricante. Se emplearon sondas de hibridación para la detección de los amplicones. Fueron introducidos a cada muestra controles internos, que consistían de una mezcla de moléculas de DNA sintético de doble cadena con sitios de reconocimiento para primers idénticos a las secuencias blanco, pero diferentes en los sitios de unión de las sondas. Se empleó un control negativo para cada serie procesada. La PCR en tiempo real se llevó a cabo en el equipo LightCycler® 2.0 (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Germany), usando el LightCycler SeptiFast Kit MGrade. Fueron empleadas 3 mezclas diferentes de enzimas

para la amplificación de los blancos (Gram negativos, Gram positivos y hongos). Los controles de reactivo se emplearon como controles positivos de reacción de PCR. La fluorescencia emitida fue medida en cada uno de los cuatro canales de detección (610, 640, 670 y 705nm). Para la identificación de especies se hace un análisis de las temperaturas melting de las muestras y controles en cada uno de los cuatro canales y el reporte es generado por un software conocido como SeptiFast identification software (SIS) (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Germany).

Hemocultivos:

Las botellas inoculadas se incubaron en el módulo de incubación del BacT/ALERT 3D por un periodo no mayor de 12 días, si después de 5 días de incubación no hay crecimiento, se reporta como negativo. Cuando hay un cultivo positivo, se procede a inocular en medios específicos, incubándolos por 24 a 48 horas a 37°C en atmósfera de CO₂ y se hace una extensión en laminilla para tinción de Gram. Se realizan pruebas de oxidasa y catalasa y se inoculan paneles de identificación y sensibilidad MicroScan[®] (Dade Behring Inc.) específicos y se incuban por 18 a 24 horas a 37°C en atmósfera de CO₂. Se adicionan reactivos reveladores a ciertas posiciones del panel y se lee en el equipo AutoScan-4[®] (Dade Behring Inc.), generándose un reporte de identificación y sensibilidad del microorganismo encontrado.

RESULTADOS

Se obtuvieron 86 muestras pareadas de SeptiFast y hemocultivos en los pacientes neonatos los cuales cumplieran con criterios de NOSEP-1 para sospecha de sepsis, tomándose dos muestras de sangre (cada una de 1 ml) dentro de las cuales una se envió a proceso por SeptiFast y el otro a hemocultivo, siempre siendo esta muestra tomada previo al inicio del antimicrobiano, cae recalcar que no se excluyeron a los pacientes que ya tenían manejo previo antimicrobiano; los pacientes únicamente se tomaron como evento único. La población era muy similar en cuanto a sus características generales, teniendo 59 pacientes femeninos, 27 pacientes masculinos; peso mayor a 1500gr en el 43.7% de la población, y menores de 1500gr en un 56.3%; con respecto a las semanas de gestaciones en un 43.7% eran mayores de 35 semanas y en el 56.3% menores o igual a 35 semanas.

Se observó que la positividad de la prueba de biología molecular fue del 39.5%, a comparación del hemocultivo que resulto positivo únicamente en el 15.1%. Sin embargo en la prueba de SeptiFast se presentaron 4 muestras con resultado de aislamiento polimicrobiano, cosa que no se observó en el hemocultivo.

En cuanto a los días de hospitalización, si hubo una diferencia significativa entre ambos grupos, ya que en los pacientes con aislamiento por hemocultivo se mantuvieron en promedio 65 ± 40 días en hospitalización, a comparación de los pacientes con aislamiento por SeptiFast que sus días de estancia hospitalaria fueron del 48 ± 22 días.

La mortalidad en los pacientes se redujo de forma significativa ya que se instauró el tratamiento de forma oportuna y con aislamiento específico, ya que en los pacientes con resultado positivo de SeptiFast (resultado en menor tiempo) se obtuvo una mortalidad de 7, a comparación de los pacientes con aislamiento de hemocultivo con mortalidad de 12.

DISCUSIÓN

La sepsis neonatal es una patología difícil de diagnosticar en este tipo de pacientes, ya que las manifestaciones clínicas y las pruebas diagnósticas tienen un amplio margen de presentación, sin embargo, al no detectar de forma oportuna este tipo de patología, la mortalidad y la elevación de los costos intrahospitalarios se elevan de forma significativa. En los resultados obtenidos, se logra observar una gran ventaja al emplear la herramienta de biología molecular a comparación con respecto al estándar de oro, ya que los resultados de aislamiento del microorganismo son más rápidos y con una alta especificidad, cosa que al compararse con el hemocultivo, tal y como se observa en el estudio de Maldonado Silva K y col. quienes reportan que el hemocultivo se presenta negativo en el 60% de los casos a pesar de presentar criterios de respuesta inflamatoria sistémica, este tiene una baja sensibilidad y especificidad, ya que a pesar que se obtenga un resultado negativo el manejo antimicrobiano se perpetúa hasta cumplir un mínimo de días efectivos de tratamiento por el alto índice de falsos negativos, cosa que no ocurre con SeptiFast.

Se observó que la mortalidad disminuyó de forma considerable, casi en un 50% en los pacientes en los que se logró aislar germen por medio de biología molecular, aunado a los días de estancia intrahospitalaria. (Ver tabla 3)

En el 10.4% de las muestras se presentó una compatibilidad en los resultados, aislándose el mismo microorganismo, con la única diferencia de que en el hemocultivo los resultados se presentaron de forma más tardía; sin embargo en otro estudio realizado por E. Torres-Martos et al, mencionan concordancia de resultados en un

71%. El porcentaje que se obtuvo en nuestro estudio es muy bajo, pudiéndose atribuir a que la sensibilidad del hemocultivo es únicamente en el 30%.

CONCLUSIÓN

Las pruebas de biología molecular son de gran ayuda, ya que el diagnóstico temprano y oportuno en los pacientes que cumplen los criterios para sospechar en sepsis neonatal disminuye de forma considerable los días de estancia intrahospitalaria y de manejo antimicrobiano, siendo así una muy buena herramienta para el uso clínico. Siendo así factible el uso del mismo en una institución por el beneficio que se le otorga al paciente.

Una de las desventajas que tiene SeptiFast, es que en muy pocos lugares se cuenta con este recurso, sin embargo con respecto a los resultados obtenidos, sería un apoyo factible para uso institucional, ya que disminuye de forma significativa los días de estancia hospitalaria casi en un 50%, ya que se logra instaurar de forma oportuna y dirigida el tratamiento al microorganismo implicado (ver tabla 3); nuestros resultados concuerdan con lo referido por Wallet et al, quienes reportan que en el 60% aproximadamente de los casos se administra una terapéutica antimicrobiana inadecuada, y al tener un esquema antimicrobiano inadecuado se presenta una mortalidad del 10-45%, aunado a una resistencia a dichos medicamentos, es por eso que es importante tener un germen aislado de forma oportuna para dar terapia dirigida y disminuir las comorbilidades.

Bibliografía

- 1.- Torres E, Pérez M, Pedrosa I, Peña M, Jiménez M, Pérez M. Evaluación de la técnica LightCycler® SeptiFast en recién nacidos y lactantes con sospecha de sepsis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(6):375–379
- 2.- Wallet F, Nseir S, Baumann L, Herwegh S, Sendid B, Boulo M, et al. Preliminary clinical study using a multiplex real-time PCR test for the detection of bacterial and fungal DNA directly in blood. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:774–9
3. - R. Wilkinson, “The Impact of Inequality: How to Make Sick Societies Healthier,” *Preventing Chronic Disease*, Vol. 3, No. 1, 2006, p. A26) (A. P. de Leon, M. L. Garcia, M. C. Garcia, F. J. Gómez, J. L. Valdespino, G. Olaiz, R. Rojas, et al., “Tuberculosis and Diabetes in Southern Mexico,” *Diabetes Care*, Vol. 27, No. 7, 2004, pp. 1584-1590. doi:10.2337/diacare.27.7.1584)

4.- Figgis P. Emerging trends in healthcare, Available in: <http://www.pwc.com/gx/en/healthcare/emerging-trends-pwc-healthcare.jhtml>.

Consultado el 15 de enero de 2015

5.- V. Richardson, J. Hernandez, M. Quintanar, M. Esparza, B. Johnson, C. M. Gomez, U. Parashar and M. Patel, "Ef- fect of Rotavirus Vaccination on Death from Childhood Diarrhea in Mexico," The New England Journal of Medicine, Vol. 362 , No. 4, 2010, pp. 299-305. doi:10.1056/NEJMoa0905211

6.- D. A. Henderson, et al., "Smallpox as a Biological Wea- pon: Medical and Public Health Management," Journal of the American Medical Association, Vol. 281, No. 22, 1999, pp. 2127-2137

7.- Jones G, Steketee R, Black R, Bhutta Z, Morris S. How many child deaths can we prevent this year? Lancet 2003; 362: 65–71

8.- Level & Trends in Child Mortality. Report 2011. Estimates Developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (UNICEF, WHO, World Bank, UN DESA, UNPD. Available in: <http://datos.bancomundial.org/indicador/SH.DYN.MORT/countries>. Consultada el 14 de enero de 2015).

9.- Estimates developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (UNICEF, WHO, World Bank, UN DESA Population Division) at www.childmortality.org.]

10.- Organización mundial de la Salud. Reducción de la mortalidad en la niñez. Nota descriptiva N°178, septiembre de 2014, disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs178/es/>. Consultada el 8 de enero de 2015.

11.- Polin R. Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis Pediatrics 2012; 129(5): 1006 -1015

12.- Cassell GH, Davis RO, Waites KB, Brown MB, Marriott PA, Stagno S, Davis JK Sexually Transmitted Diseases, 1983, 10(4 Suppl):294-302

13.- Funkhouser L, Bordenstein S, Mom Knows Best: The Universality of Maternal Microbial Transmission PLoS Biol 2013; 11(8): e1001631

14.- Gray J, Which Factors Predict Hospital-Acquired Late-Onset Neonatal Sepsis? Pediatr Health. 2008;2(4):477-484)

15.- Barton L, Hodgman JE, Pavlova Z. Causes of death in the extremely low birth weight infant. Pediatrics. 1999;103(2) 446-51)

16.- Klein J. Bacterial sepsis and Meningitis. In: Remington J, Klein J, editors. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001. p. 943-98. Infeccion nosocomial definición

- 17.- Baker C. Infecciones por Estreptococo del grupo B. Clin Perinatol, 1997; 1: 59-71
- 18.- Moro M, de Toni A, Stolfi M, Braga M, Zunin C. Risk factors for nosocomial sepsis in newborn intensive and intermediate care units. European Journal of Pediatrics. 1996, 155(4):315-322
- 19.- Cohen J. Antibiotic therapy in sepsis: a forgotten art. 12th ICID-Lisbon, Portugal. June 15-18, 2006. Abstract
- 20.- Shah B, Padbury J, Neonatal sepsis: an old problem with new insights Virulence 2013;5(1)
- 21.- Verani JR, McGee L, Schrag SJ, Prevention of perinatal group B streptococcal disease- revised guidelines from CDC, 2010. MMWR Recomm Rep 2010;59:1-36;PMID: 21088663.
- 22.- Fredman R, Ingram D, Gross I, Ehrekianz R. Warshaw J, Baltimore R. A half century of neonatal sepsis at Yale 1928 to 1978. Am J Dis Child, 1981; 135(2):140-144) (Satar M, Ozlu F. Neonatal sepsis: a continuing diseases burden. The Turkish journal of pediatrics 2012; 54:449-457
- 23.- Gladstone IM, Ehrenkranz RA, Edberg SC, Baltimore RS A ten-year review of neonatal sepsis and comparison with the previous fifty-year experience. Pediatr Infect Dis J. 1990 Nov;9(11):819-25
- 24.- Mularoni A, Madrid M, Azpeitia A, Valls I, Soler A. The role of coagulase negative Staphylococci in early – onset Sepsis in a Large European cohort of very low birth weight infants. Pediatr Infect Dis J 2013 Epub ahead of print
- 25.- Yancey M, Duffa P, Kubilisa P, Clarka P. Risk factors for neonatal sepsis. Obstetrics & Gynecology. 1996;87(2):188-194) (Schuchat A, Zywicki S, Dinsmoor M, Mercer B, Romaguera J. Factors and Opportunities for Prevention of Early-onset Neonatal Sepsis: A Multicenter Case-Control Study. 2000; 105(1):21 -26
- 26.- Camacho GA, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. Pediatr Clin North Am 2013. 60(2):367-89.
- 27.- Stronati M, Bollani L, Maragliano R, Ruffinazzi G, Manzoni P, Borghesi A. Neonatal sepsis: new preventive strategies. Minerva Pediatr 2013;65(1):103-10
- 28.- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. MMWR 2002; 51 (No. RR-11
- 29.- Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada and Canadian Paediatrics Society. National consensus statement on the prevention of early onset group B streptococcal infections in the newborn. J Soc Obstet Gynaecol Can 1994;16(10):2271-2278

- 30.- Davies HD, Adair EC, Schuchat A, Low E, Sauve R, McGeer A. Canada physicians' prevention practices and incidence of neonatal group B streptococcal disease in 2 Canadian regions. *CMAJ* 2001; 164: 20
- 31.- Jhori AK, Lata H, Yadav P, Dua M, Yang Y, Xu X, Homma A, Barochi MA, et al. Epidemiology of Group B Streptococcus in developing countries. *Vaccine* 2013; 31 (suppl 4) :43-45
- 32.- Reyna FJ, Ortiz IFJ, Perez AB, Navarro GS, Casanova RG, García CLE. Maternal chemoprophylaxis against group B Streptococcus. The consequences of not adopting the international recommendation. *Salud Publica Mex* 2008;50: 155-161
- 33.- Moreno MT, Vargas S, Poveda R, Saez Llorens X, Neonatal sepsis and meningitis in a developing Latin American country. *Pediatr Infect Dis J.* 1994; 13:516-520
- 34.- Solorzano SF, Reyna FJ, Torres MM, Díaz LJL. Neonatal candidiasis: therapeutic options. *Drugs of Today.* 2008; 44(Suppl. 4):1-51
- 35.- Reyna FJ, Fragoso DA, Ortiz IFJ, Soriano BD, Bermúdez G, Plazola CN. Epidemiología hospitalaria de candidiasis neonatal en el Instituto Nacional de Perinatología en un periodo de cinco años. *Enf Infec Microbiol* 2007; 27 (4):110-113
- 36.- Kamga C, Neonatal early onset sepsis due to anaerobies: myth or realities: a review of medical record in one neonatal center *J Clin Neonatol.* 2013 Apr;2(2):110-1
- 37.- Waters D, Jawad I, Ahmad A, Lukšić I, Nair H, Zgaga L, Theodoratou E, Rudan I, Zaidi AK, Campbell H. Aetiology of community-acquired neonatal sepsis in low and middle income countries. *J Glob Health.* 2011 Dec;1(2):154-70
- 38.- Gomez L, Martino R, Rolston K. Neutropenic Enterocolitis: Spectrum of the Disease and Comparison of Definite and Possible Cases. *CID* 1998;27: 695-699
- 39.- Fleming A, On the antibacterial action of cultures of a Penicillium with special reference to their use in the isolation of B influenzae. *Br J Exp Path* 1929;3:3-13
- 40.- Lowy F. Antimicrobial resistance: the example of Staphylococcus aureus. *J Clin Invest.* 2003; 111(9):1265–1273
- 41.- Calvo A. Erlich y el concepto de "bala mágica" *Rev Esp Quimoterap* 2006;19(1)90-92 (Nicholson JK, Holmes E, Wilson ID. Gut microorganisms,

mammalian metabolism and personalized health care. *Nat Rev Microbiol.* 2005;3(5):431-8.

42.- Cifuentes Y, Ruiz A, Leal A, Muñoz L, Herrera M. Perfil Microbiológico de Aislamientos en Unidades Neonatales en un Hospital de Tercer Nivel de Bogotá, Colombia. *Rev. Salud pública* 2005;7(2):191-200

43.- (Reyna FJ, Ortiz IFJ. Therapeutic failure of the ampicillin aminoglycoside scheme in the treatment of early neonatal sepsis. *Archives of Medical Research.* 2008)

44.- Shimabuku R, Velasquez P, Yabar J, Zerpa G, Fernández S, Sánchez V, Olivares N. Etiología y susceptibilidad antimicrobiana de las infecciones neonatales. *Anales de la Facultad de Medicina.* 2004; 65 (1): 19 – 24

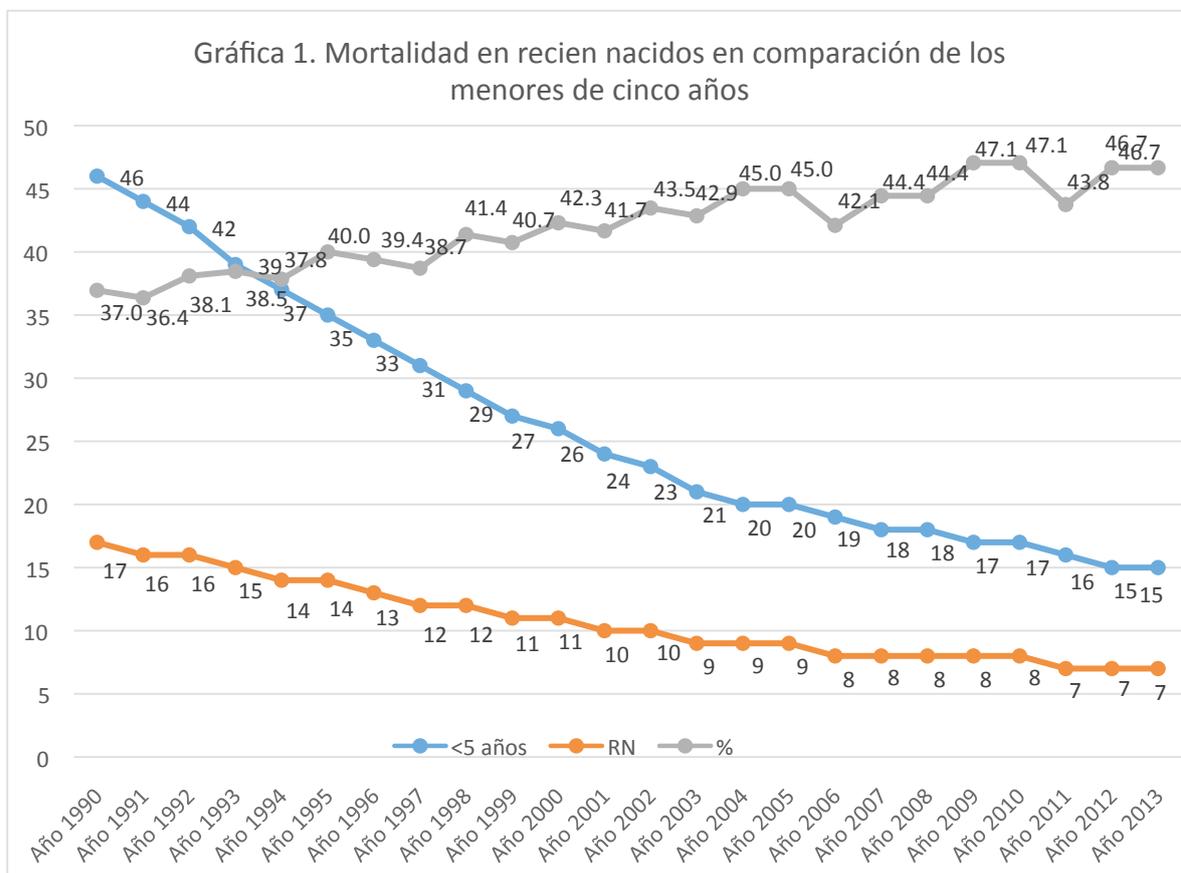
45.- Reyna FJ, Ortiz IFJ, Esteves JA, Reyna FJ. Costo económico marginal del fracaso terapéutico con ampicilina más amikacina en el tratamiento de la sepsis neonatal temprana. *An Pediatr (Barc)* 2009;71(1):54-59

46.- Reyna FJ, Briseño VR, Ortiz IFJ, Validación de la escala NOSEP-1 para el diagnóstico de sepsis nosocomial en recién nacidos prematuros menores de 1 500 g. *Bol Med Hosp Infant Mex.* Vol. 62, septiembre-octubre 2005

47.- "Evaluation of the Light-Cycler® SeptiFast Test in Newborns With Suspicion of Nosocomial Sepsis *Iran J Pediatr.* 2015 Feb; 25(1): e253"

48.- Coronel W, Perez C, Guerrero C, Bustamante H. Sepsis neonatal. *Revista de enfermedades infecciosas en Pediatría.* Octubre Diciembre 2009

ANEXOS



Cuadro 1. Definición de SIRS, infección, sepsis, sepsis severa y choque séptico.

SIRS	<p>La presencia de dos de los siguientes criterios, teniendo en cuenta que debe presentar alteraciones en la temperatura o en la cuenta leucocitaria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Temperatura central $> 38.5^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$. - Taquicardia ($> 2\text{SD}$ superior a lo normal para su edad) en ausencia de estímulos externos, drogas o una elevación persistente sin otra justificación de 30 min. a 4 hr; o en < 1 año bradicardia (debajo de la percentil 10) en ausencia de estímulo vagal, b bloqueadores o cardiopatía congénita, o una depresión persistente por más de 30 min. - Frecuencia respiratoria aumentada ($> 2\text{SD}$ sobre los valores normales para la edad) o la necesidad de ventilación mecánica para un proceso agudo no relacionado con patología
-------------	---

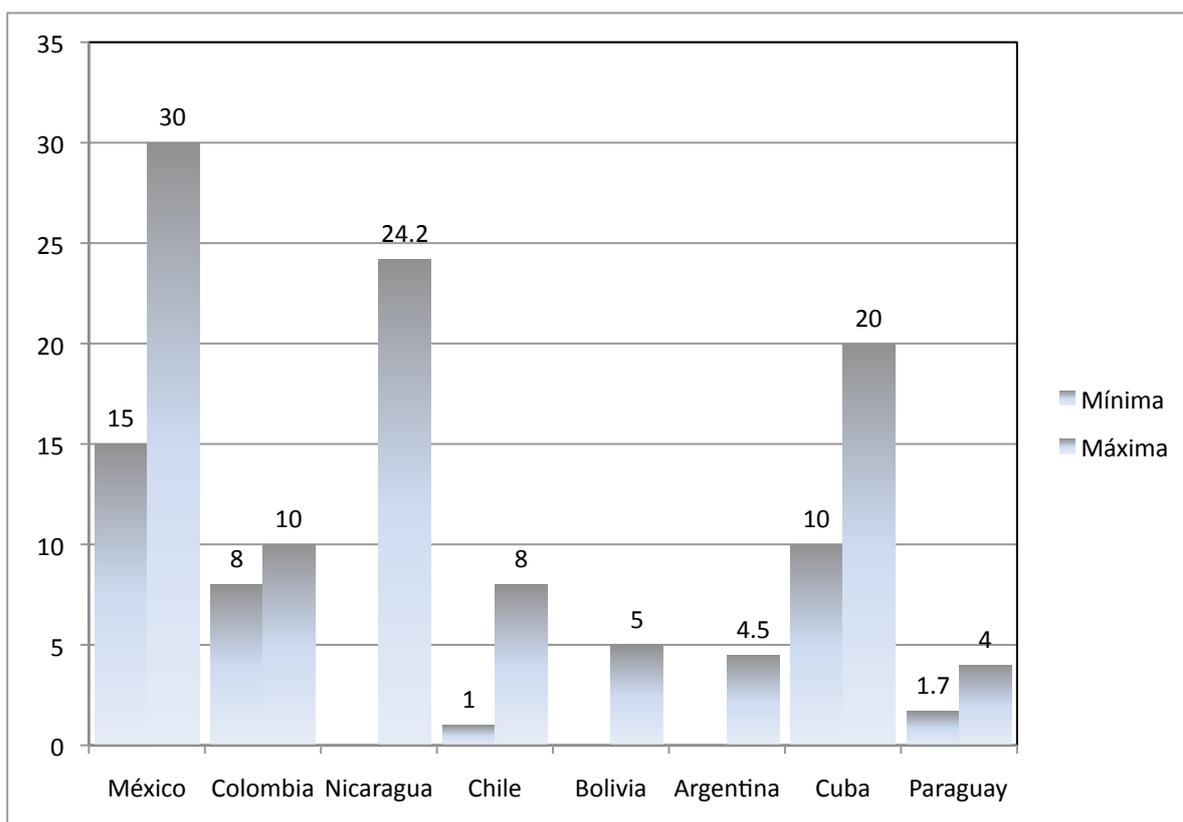
	<p>neuromuscular o anestésicos.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cuenta leucocitaria elevada o disminuida según la edad. (no secundaria a la administración de quimioterapia) o más de 10% de bandas.
<i>Infección</i>	La sospecha o infección demostrada (por cultivo positivo, reacción en cadena de polimerasa) causada por cualquier patógeno o síndrome clínico con probabilidad de infección. Evidencia de infección incluye hallazgos en el examen clínico, imágenes o exámenes de laboratorio.
<i>Sepsis</i>	SIRS en presencia de infección sospechada o demostrada.
<i>Sepsis grave</i>	Sepsis más alteración en el funcionamiento cardiovascular o síndrome de distrés respiratorio o dos o más órganos afectados (neurológico, hepático, renal o hemático).
<i>Choque séptico</i>	Sepsis más alteración en el funcionamiento cardiovascular.

Cuadro 2. Características epidemiológicas de los tipos de sepsis neonatal

Tipo de sepsis	Tiempo	Factores de Riesgo	Microorganismos
Sepsis temprana	del nacimiento a las 72 horas de vida	Antecedente de Infección materna (Infección de vías urinarias, cervicovaginitis, corioamnioitis, fiebre peripato) colonización por <i>Streptococcus agalactiae</i> sin recibir profilaxis materna, rotura prematura de membranas (> 18 hrs.), realización de procedimientos invasivos al feto, parto pretérmino, revisiones ginecológicas frecuentes, asfixia perinatal.	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella sp</i> , <i>Enterococcus sp</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> .
Sepsis tardía	de las 72 horas en adelante	Microorganismos adquiridos de la madre a través del canal del parto (sepsis neonatal tardía) pero cuyo periodo de incubación ya sea que debido a la cantidad del inoculo o por las características del huésped	<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterococcus sp</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Cándida spp.</i> <i>Streptococcus del grupo B</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>

Sepsis Nosocomial	Estancia > 48 horas	Dentro del hospital, con cepas propias de las unidades (sepsis nosocomial) y esta se asocia con mayor frecuencia a procedimientos invasivos (catéter, intubación, toma de muestras, uso de alimentación parenteral, ventilación mecánica) no realizar lavado de manos por parte del personal.	Bacterias intrahospitalarias la mayoría multiresistentes
--------------------------	---------------------	---	--

Grafica 1. Incidencia de sepsis neonatal en diferentes países de América Latina



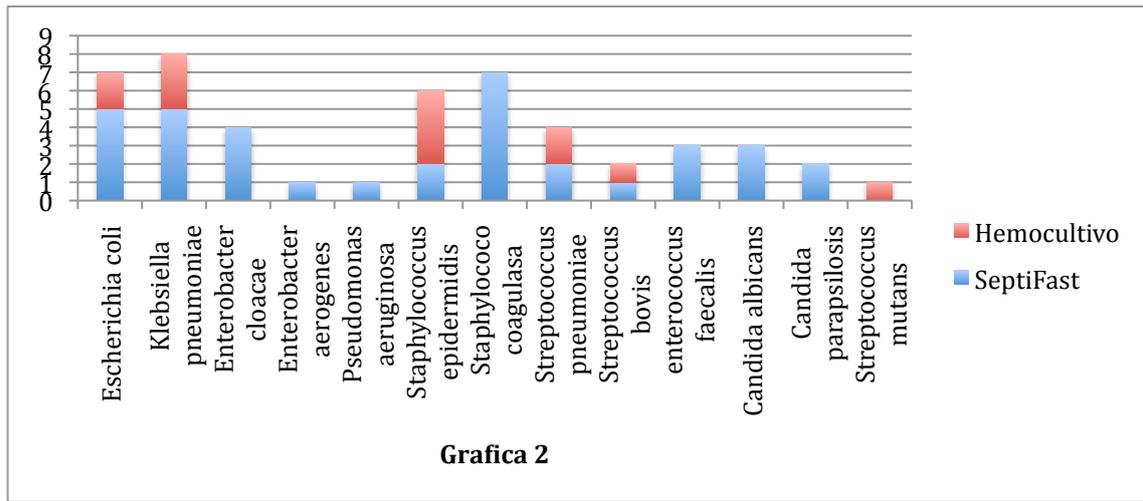
Incidencia número de casos/1000 recién nacidos vivos

VARIABLE	PUNTUACIÓN
PCR > 14mg/L	5
Neutrófilos > 50%	3
Trombocitopenia < 150,000 /L	5

NPT > 14 días	6
Fiebre > 38.2°C	5
Calificación para diagnóstico de sepsis	>8

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN DE LA VARIABLE
Sepsis	Cualitativo nominal	-NOSEP-1 positivo - Aislamiento bacteriano
Sospecha de sepsis	Cualitativo nominal	NOSEP- 1: >8
SeptiFast	Cualitativo nominal	1ml de sangre periférica o de catéter venoso central procesado en Kit SeptiFast Lys MGrade y el equipo MagNa Lyser® (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany)
Hemocultivo	Cualitativo nominal	1ml de sangre tomada de vena periférica y/o catéter venoso central cultivado en botella para hemocultivo empleando el equipo automatizado BacT/ALERT® 3D (BIOMERIEUX).
Recién nacido	Cualitativo ordinal	Los primero 28 días de vida extrauterina
Días de estancia	Cuantitativo discreto	Número de días de estancia dentro del hospital desde el momento de sospecha de sepsis hasta su egreso
Días de antibiótico	Cuantitativo discreto	Número de días efectivos de antibiótico utilizado
Muerte	Cualitativo binomial	Neonato que presenta asistolia, corroborado por electrocardiograma.

TABLA 2.- PRUEBAS POSITIVAS			
Microorganismo	SeptiFast	Hemocultivo	Concordancia
Escherichia coli	5	2	1
Klebsiella pneumoniae	5	3	3
Enterobacter cloacae	4	0	0
Enterobacter aerogenes	1	0	0
Pseudomonas aeruginosa	1	0	0
Staphylococcus epidermidis	2	4	2
Staphylococo coagulasa negativo	7	0	0
Streptococcus pneumoniae	2	2	2
Streptococcus bovis	1	1	1
Enterococcus faecalis	3	0	0
Cándida albicans	3	0	0
Cándida parapsilosis	2	0	0
Streptococcus mutans	0	1	0



Variable	SeptiFast	Hemocultivo
Peso en gramos (media)	1,098 + 250	1,060 + 270
Edad gestacional en semanas (media)	30.6 + 3	29.6 + 2.1
Días de hospitalización (mediana)	48 + 22	65 + 40
Edad del diagnóstico (media)	15 + 10	23 + 9.2
Días de ventilación mecánica (mediana)	11 + 6	13 + 7
Muertes (%)	7 (8.1)	12 (13.9)