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

"Caracterización clínica y bacteriológica de los pacientes con sepsis neonatal en una unidad de cuidados intensivos neonatales"

T É S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

NEONATOLOGÍA

P R E S E N T A:
Dra. Selene Crispín López

TUTOR:
Dr. Raúl Villegas Silva

CIUDAD DE MÉXICO FEBRERO 2021

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

DR. SARBELIO MORENO ESPINOZA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO DR. FEDERICO GOMEZ

DR. RAÚL VILLEGAS SILVA
JEFE DEL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
ASESOR CLÍNICO Y METODOLÓGICO

ÍNDICE

CONTENIDO	**PÁGINA**
Índice de abreviaturas.	i
Índice de tablas y figuras.	iii
Agradecimientos.	v
Resumen.	1
1. Introducción.	2
1.1. Planteamiento del problema.	4
1.2. Justificación.	5
1.3. Objetivos.	6
1.3.1. Objetivo general.	6
1.3.2. Objetivos específicos.	6
1.4. Hipótesis.	7
2. Marco teórico.	8
2.1. Definición.	8
2.2. Sepsis temprana.	8
2.2.1. Epidemiología.	9
2.2.2. Patogénesis.	9
2.2.3. Factores de riesgo.	9
2.2.4. Etiología.	10
2.2.5. Manifestaciones clínicas.	11

2.2.6. Diagnóstico. 12

A. Historia y examen físico. 13

B. Hallazgos de laboratorio. 13

2.2.6.B.1. Conteo de glóbulos blancos y diferencial. 13

2.2.6.B.2. Recuento de plaquetas. 14

2.2.6.B.3. Cultivos de sangre. 14

2.2.6.B.4. Reactantes de fase aguda. 14

2.2.6.B.4.1. PCR. 14

2.2.6.B.4.2. PCT. 15

2.2.6.B.5. Pruebas de orina. 15

2.2.6.B.6. Líquido cefalorraquídeo. 15

C. Biomarcadores. 16

2.2.6.C.1. Proteínas séricas amiloides A. 16

2.2.6.C.2. Proteína de unión a lipopolisacáridos. 16

2.2.6.C.3. Interleucina 6. 17

2.2.7. Estratificación de riesgo para sepsis temprana. 17

2.2.8. Tratamiento. 19

A. Tratamiento de los RN $\leq$ 34.6 semanas de gestación. 19

2.2.8.A.1. Duración del tratamiento. 20

B. Tratamiento de los RN $\geq$ 35 semanas de gestación. 20

2.2.8.B.1. Duración del tratamiento. 21

2.2.9. Prevención. 21

2.3. Sepsis tardía. 21

2.3.1. Epidemiología. 22

2.3.2. Patogénesis. 22

2.3.3. Factores de riesgo. 23

2.3.4. Etiología. 23

A. Microbiota del recién nacido pretérmino. 24

2.3.5. Manifestaciones clínicas. 24

2.3.6. Diagnóstico. 25

A. Líquido cefalorraquídeo. 25

B. Examen de orina. 26

C. Biomarcadores. 27

2.3.6.C.1. PCR. 27

2.3.6.C.2. PCT. 28

2.3.6.C.3. Relación PCR – PCT. 28

2.3.6.C.4. Antígenos de superficie celular. 29

2.3.6.C.5. Otros biomarcadores. 29

2.3.7. Tratamiento. 30

A. Tratamiento empírico. 30

B. Tratamiento dirigido. 30

C. Duración del tratamiento. 31

2.3.8. Prevención. 31

A. Probióticos. 32

2.3.9. Complicaciones de la sepsis neonatal. 33

3. Material y métodos. 34

3.1. Clasificación. 34

3.2. Tipo de investigación. 34

3.3. Características. 34

3.4. Lugar de realización. 34

3.5. Población estudiada. 34

3.5.1. Tamaño de la muestra. 34

3.6. Cálculo del tamaño de la muestra. 34

3.7. Selección de participantes. 34

3.7.1. Criterios de inclusión. 35

3.7.2. Criterios de exclusión. 35

3.7.3. Criterios de eliminación. 35

3.8. Variables estudiadas. 35

3.9. Procedimiento. 42

3.9.1. Recursos físicos. 42

3.9.2. Recursos materiales. 42

A. Electrónicos. 42

B. Material de oficina. 43

3.9.3. Recursos financieros. 43

3.9.4. Factibilidad. 43

3.9.5. Limitaciones. 43

3.9.6. Difusión. 44

3.10. Análisis estadístico. 44

3.11. Consideraciones éticas. 44

3.11.1. Definición de riesgo. 44

3.11.2. Declaración de conflicto de interés. 44

4. Resultados. 45

5. Discusión. 57

6. Conclusiones. 60

7. Recomendaciones. 61

8. Referencias bibliográficas. 62

9. Anexos. 65

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

LCR	Líquido cefalorraquídeo.
EOS	Sepsis de inicio temprano por sus siglas en ingles.
LOS	Sepsis de inicio tardío por sus siglas en ingles.
CDC	Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades.
RN	Recién nacido.
MBPN	Muy bajo peso al nacer.
UCIN	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.
NRN	Red de Investigación Neonatal.
RNPT	Recién nacidos prematuros (pretérmino).
SGB	Estreptococo del grupo B.
PMN	Polimorfonucleares.
BPN	Bajo peso al nacer.
AIP	Antibióticos intraparto.
VHS	Virus del herpes simple.
PCR	Proteína C reactiva.
PCT	Procalcitonina.
VPP	Valor predictivo positivo.
IBN	Índice banda – neutrófilo.
VPN	Valor predictivo negativo.
PL	Punción lumbar.
SAA	Proteínas séricas amiloides A, por sus siglas en ingles.
LBP	Proteína de unión a lipopolisacáridos, por sus siglas en ingles.
IL – 6	Interleucina – 6.
SRIF	Sindrome de Respuesta Inflamatoria Fetal.
RPM	Ruptura prematura de membranas.

EUA	Estados Unidos de América.
ECA	Ensayos controlados aleatorizados.
BGN MDR	Bacilos Gramnegativos multidrogorresistentes.
ECN	Enterocolitis necrosante.
FC	Frecuencia cardiaca.
UFC	Unidades formadoras de colonias.
ITU	Infección del tracto urinario.
EL	Esterasa leucocitaria.
SRIS	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
PTX 3	Pentraxina 3.
SAMR	Staphylococcus aureus meticilinoresistente .
BLEE	β – lactamasa de espectro extendido.
LH	Leche humana.
PICC	Catéter central de inserción periférica.
CVC	Catéter venoso central.
SDG	Semanas de gestación
NPT	Nutrición parenteral total

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Contenido	Página
Tabla 1. Organismos que causan sepsis con mayor frecuencia en países en desarrollo y desarrollados.	11
Tabla 2. Signos y síntomas iniciales de infección en recién nacidos.	12
Tabla 3. Características del biomarcador ideal para el diagnóstico de sepsis neonatal.	27
Tabla 4. Variables estudiadas.	35
Tabla 5. Recursos físicos.	42
Tabla 6. Recursos materiales electrónicos.	42
Tabla 7. Recursos materiales, material de oficina.	43
Tabla 8. Factores de riesgo en pacientes con sepsis neonatal, noviembre 2019 – abril 2020, UCIN HIMFG.	45
Tabla 9. Síntomas clínicos que acompañan el diagnostico en pacientes con sepsis neonatal de inicio temprano y de inicio tardío, noviembre 2019 – abril 2020, UCIN HIMFG.	47
Tabla 10. Parámetros hematológicos que acompañan el diagnostico in pacientes con sepsis neonatal de inicio temprano y de inicio tardío, noviembre 2019 – abril 2020, UCIN HIMFG.	48
Tabla 11. Síntomas clínicos que acompañan el aislamiento de microorganismos en pacientes con sepsis neonatal, noviembre 2019 – abril 2020, UCIN HIMFG.	49
Tabla 12. Factores de riesgo en pacientes con sepsis neonatal con cultivo positivo, noviembre 2019 – abril 2020, UCIN HIMFG.	50
Tabla 13. Factores de riesgo en pacientes con sepsis neonatal de inicio temprano con cultivo positivo, noviembre 2019 – abril 2020, UCIN HIMFG.	51

Tabla 14. Factores de riesgo en pacientes con sepsis neonatal de inicio tardío con cultivo positivo, noviembre 2019 – abril 2020, UCIN HIMFG. 52

Tabla 15. Distribución de agentes etiológicos diagnostico en pacientes con sepsis neonatal de inicio temprano y de inicio tardío, noviembre 2019 – abril 2020, UCIN HIMFG. 54

Tabla 16. Antibióticos empleados en pacientes con sepsis neonatal de inicio temprano y de inicio tardío, noviembre 2019 – abril 2020, UCIN HIMFG 54

Tabla 17. Síntomas y parámetros hematológicos que caracterizan el cuadro clínico de los pacientes con sepsis neonatal que ameritaron progresión de tratamiento, noviembre 2019 – abril 2020, UCIN HIMFG 55

Figura 1. Estratificación cuantitativa del riesgo para EOS. 18

Figura 2. Manejo de la sepsis neonatal paso a paso. 19

Figura 3. Complicaciones de la sepsis neonatal. 65

Figura 4. Síntomas clínicos que acompañan el aislamiento de microorganismos en pacientes con sepsis neonatal, noviembre 2019 – abril 2020, UCIN HIMFG 66

Figura 5. Factores de riesgo en pacientes con sepsis neonatal con cultivo positivo, noviembre 2019 – abril 2020, UCIN HIMFG. 67

AGRADECIMIENTOS

"Las palabras nunca alcanzan, cuando lo que hay que decir, desborda el alma."

Julio Cortázar.

A mi familia, mi madre Celia López Martínez, por su apoyo incondicional, por creer en mí, por enseñarme a confiar en el poder de los sueños, en el valor del esfuerzo y la importancia del trabajo y la disciplina, por apoyarme incondicionalmente en todas y cada una de las decisiones tomadas a lo largo de estos 2 años, y de toda una vida, por aguantar las ausencias, por animarme a luchar todos los días, por ser mi conciencia, mi motor y el amor de mi vida. A mi hermano Isidro Alejandro Crispín López, por ser mi confidente, mi compañero de aventuras, mi ángel guardián, gracias por todos tus sacrificios y el esfuerzo que pones para que cumpla mis sueños, por aguantar mi mal genio, por tener la fuerza de voluntad más grande que conozco, por cuidar lo más valioso que tengo (mi mami y Bruce). A mi padre y mi hermano Adrián, por ser siempre mis ángeles de la guarda y los que desde el cielo cuidan todos y cada uno de mis pasos, por no dejarme y por recordarme en cada momento de mi vida que nunca estoy sola, que ustedes siempre están a mi lado.

A mi mejor amiga, mi compañera de casa, mi hermanita chiquita Karla Zapata (Teresita) gracias por todo tu apoyo, tu paciencia y consideración, por hacer de comer, aunque no tengas ganas, por estar para mí siempre que te necesito, las palabras no alcanzan para expresarte mi agradecimiento, mi cariño y mi amistad incondicionales. Estoy orgullosa de ver lo que has crecido y todo lo que has luchado para alcanzar tus sueños. Te quiero con el alma. Te prometo estar para ti siempre, siempre. Fuiste la mejor compañera de pandemia que pude pedirle al cielo.

A mi otra familia, por recibirme y adoptarme, Sra. Tere y Sr. Gor gracias por ser los maravillosos seres humanos que son, nunca me cansare de agradecer todo lo que hacen por mí, gracias infinitas por su cariño, por su amistad, Dios los Bendiga siempre. Los quiero mucho. Gracias a toda la Familia Cerda, por ser los seres humanos excepcionales que son, Dios los Bendiga. Los quiero mucho a todos.

A mis compañeras, amigas y hoy colegas, por una fuerza superior que nos puso con algún objetivo en el mismo sitio y en el mismo tiempo, por un sueño compartido, a veces lejano, a veces difícil. Hoy estamos aquí, después de 2 años de risas, de lágrimas, de días y noches, de comidas, de aventuras y desventuras, de momentos en los que pensamos que las fuerzas se agotaban, Ana, Fer, Cintia y Mariana, no imagino mejores compañeras en este viaje. Dios las bendiga siempre.

A mi asesor de tesis, mi jefe y mi maestro, Dr. Raúl Villegas Silva por su confianza, su apoyo y su esfuerzo en cada uno de los pasos para la conclusión de este trabajo, sin usted no habría sido posible. Es un orgullo ser su alumna, es usted un ejemplo de sabiduría, paciencia, prudencia e inteligencia. Gracias por la confianza y todas las enseñanzas. Gracias por siempre.

A mis todos maestros, de quienes aprendí de la neonatología y de la vida, me los llevo en el corazón, con la promesa de que a donde quiera que vaya se sentirán orgullosos de haber formado parte de mi crecimiento y desarrollo como neonatóloga y como mujer, gracias por las clases, los pases de visita, las pláticas interminables y los múltiples consejos. **#ORGULLOHIM**. Gracias.

Al mejor personal de enfermería del mundo, ustedes hacen de la UCIN el lugar que es, ha sido un honor y un privilegio conocerlos a todos y todas. Gracias por el café, las comidas para saciar el hambre, el abrazo cariñoso y hasta velar los minutos de sueño en la guardia. Gracias.

A todos y cada uno de mis pacientes (y sus padres), por ser la mejor escuela, el mejor libro, por ser los más valientes, los más fuertes, los que desde el primer minuto de su existencia se aferran a la vida y pelean por ella con todas sus fuerzas, nunca entenderé como cabe tanta fortaleza en un cuerpo tan pequeño, por ustedes, por los que se quedaron, por los que se fueron, todos marcaron mi vida para siempre. Hay sonrisas que se quedan en el corazón para siempre.

Por último, pero siempre al principio a Dios, por dejarme soñar y después darme las armas para cumplir mis sueños, por las experiencias vividas, por los buenos y malos momentos. Por ser el que guía todos y cada uno de mis pasos, por hacerme entender que la felicidad depende únicamente de mí, porque el presente que vivimos es el resultado de las decisiones tomadas en el pasado.

Porque nadie puede saber por ti.

Nadie puede crecer por ti.

Nadie puede buscar por ti.

Nadie puede hacer por ti lo que tú mismo debes hacer.

La existencia no admite representantes.

Jorge Bucay.

RESUMEN

La sepsis se define como disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta mal regulada del huésped a un proceso infeccioso. El término sepsis neonatal se usa para designar una afección sistémica de origen bacteriano, viral o fúngico que se asocia con cambios hemodinámicos y otras manifestaciones clínicas y da como resultado una morbilidad y mortalidad sustanciales durante los primeros 28 días de vida después del nacimiento del niño. Se clasifica como sepsis de inicio temprano cuando se manifiesta en los primeros 3 días de vida y tardía después de los 3 días y hasta los 28 después del término de gestación corregida.

Objetivo. Identificar las características clínicas, hematológicas y bacteriológicas de los pacientes que cursan con sepsis neonatal en la UCIN del HIMFG de noviembre de 2019 a abril de 2020. En los casos identificación microbiológica y en los que se consideren como posibles.

Material y Métodos. Es un estudio original, observacional, descriptivo, prospectivo y longitudinal; que estudia a los recién nacidos ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Infantil de México Federico Gómez, con diagnóstico de sepsis neonatal (temprana o tardía) en el periodo de noviembre de 2019 a abril de 2020.

Resultados. En el periodo ingresaron 124 recién nacidos a la UCIN del HIMFG, se diagnosticaron 56 episodios de sepsis (45.1%), de los cuales 32 (57%) corresponde a sepsis neonatal de inicio temprano y 24 (43%) a sepsis neonatal de inicio tardío. El sexo más frecuente es masculino (p = 0.026), el uso de NPT (p = 0.050) y el antecedente de colocación de catéter umbilical arterial (p = 0.022) parecen estar relacionados con la presencia de sepsis. La palidez (56.3%), la taquicardia (65.6%) y la dificultad respiratoria (59.4%) fueron las manifestaciones clínicas más comunes de sepsis neonatal de inicio temprano mientras que la fiebre (87.5%), la taquicardia (87.5%) y la palidez (66.7%) ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de sepsis neonatal de inicio tardío. De los casos incluidos como sospecha 78.5% tuvieron cultivos negativos y 21.5% tuvieron cultivos positivos. Las características clínicas que se relacionan con la posibilidad de presentar aislamiento de algún microorganismo en cultivos, hipotonía (p = 0.042), distensión abdominal (p = 0.001), intolerancia a la alimentación (p = 0.000) y oliguria (p = 0.048) son estadísticamente significativos. Bacilos gramnegativos fueron los microorganismos más frecuentemente aislados. Se encontró una mortalidad de 19.6% en este grupo de niños con sepsis.

Conclusiones. La sepsis neonatal sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo debido a la falta de estrategias preventivas y terapéuticas adecuadas en entornos de bajos ingresos y debido a la mayor supervivencia de recién nacidos prematuros y de bajo peso con estadías prolongadas en UCIN en países de altos ingresos. Queda mucho por hacer para minimizar las tasas de mortalidad neonatal. Cabe señalar que los factores de riesgo encontrados pueden ser motivo de un mayor esfuerzo en controlar esta complicación en los niños de la UCIN.

Palabras clave. Sepsis neonatal, sepsis temprana, sepsis tardía, incidencia, factores de riesgo, caracterización clínica.

CAPITULO 1

INTRODUCCIÓN

La sepsis se define como disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta mal regulada del huésped a un proceso infeccioso[32]. El término sepsis neonatal se usa para designar una afección sistémica de origen bacteriano, viral o fúngico que se asocia con cambios hemodinámicos y otras manifestaciones clínicas y da como resultado una morbilidad y mortalidad sustanciales[1] durante los primeros 28 días de vida. Este proceso se clasifica como sepsis de inicio temprano (EOS) o sepsis de inicio tardío (LOS)[2].

El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) define la sepsis neonatal de inicio temprano como una infección comprobada por cultivo de sangre y/o LCR que ocurre en el recién nacido a menos de 7 días de edad[3], la incidencia general en los Estados Unidos se estima en 0.77 casos por 1,000. Las tasas de letalidad varían del 11% al 16%, y más del 90% de las muertes ocurren entre la población prematura[3]. Se debe a infecciones que ocurren durante el período intraparto o justo antes del parto, de acuerdo con una especie de "transmisión vertical"[6]. Los factores de riesgo se pueden diferenciar en maternos y propios del recién nacido[6]. Los organismos que participan con mayor frecuencia en la sepsis neonatal de inicio temprano de recién nacidos a término y prematuros juntos son *Estreptococo betahemolítico del grupo B* (GBS) y *Escherichia coli*[7]. Los signos y síntomas clínicos de sepsis en recién nacidos varían según la edad gestacional y la gravedad de la infección[7]. El estándar de oro para establecer un diagnóstico de sepsis neonatal es a través del cultivo de sangre o LCR[10]. En presencia de síntomas y signos sugestivos de sepsis neonatal de inicio temprano, se debe emprender una terapia empírica hasta que se identifique el agente causal: se recomienda la ampicilina y un aminoglucósido como terapia empírica para EOS[6].

Se refiere a sepsis tardía a cuando la infección se demuestra en cultivos de sangre y líquido cefalorraquídeo después de 7 días del parto, causada por una adquisición postnatal (fuentes nosocomiales o comunitarias) del patógeno. Esta es una complicación común de la hospitalización prolongada de recién nacidos prematuros en las UCIN[6]. Se informa que la incidencia de LOS varía de 20 a 50%, dependiendo de la población de pacientes, con tasas más altas entre los recién nacidos de menor gestación y de menor peso al nacer[6]. El contacto con el personal del hospital, los miembros de la familia, las fuentes nutricionales y el equipo contaminado representan oportunidades para la exposición a patógenos. La contaminación de las manos es la fuente más común de infecciones posnatales en los bebés ingresados en el hospital, lo que subraya la importancia de la higiene de las manos[1]. Además de la inmadurez, otros factores de riesgo bien registrados para LOS incluyen el uso a largo plazo de intervenciones invasivas, como la ventilación mecánica y el cateterismo intravascular, el fracaso de la alimentación

enteral temprana con leche materna, una duración prolongada de la nutrición parenteral, hospitalización, cirugía y enfermedades respiratorias y cardiovasculares subyacentes[23]. Los estafilococos coagulasa negativos han emergido como los patógenos predominantes de LOS, representando el 53.2% – 77.9% de LOS en los países industrializados y el 35.5% – 47.4% en algunas regiones en desarrollo[6]. Varias características clínicas están asociadas con las primeras etapas de la sepsis neonatal de inicio tardío, que incluyen principalmente intolerancia alimentaria y apnea, junto con bradicardia y desaturaciones[10]. El hemocultivo sigue siendo la herramienta de diagnóstico definitiva para la sepsis neonatal[23]. La terapia empírica debe guiarse por los patrones de resistencia a los antimicrobianos de los aislamientos bacterianos comúnmente detectados en la unidad de cuidados intensivos neonatales o en entornos comunitarios[1]. Dado que el tratamiento de la sepsis no siempre protege a los bebés del riesgo de trastornos del desarrollo neurológico a largo plazo, la mejor estrategia es prevenir en lugar de tratar la LOS[29]. Los RN que sufren sepsis neonatal enfrentan un mayor riesgo de muerte prematura y alteraciones neurológicas[5].

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México la sepsis neonatal sigue siendo un problema de salud pública, aunque no tenemos clara la frecuencia, es uno de los principales diagnósticos en la Unidades de cuidados intensivos neonatales de todo el mundo. En las diferentes unidades de atención del recién nacido, existen dificultades en obtener una sola cifra y depende del tipo de población que se atienda. En las unidades donde nacen los niños, la patología es más de sepsis temprana y depende de la patología materna.

En otras UCIN donde se atiende a niños con diferentes patologías, muchas de ellas quirúrgicas, las infecciones son más frecuentes causadas por los mismos cuidados de la salud o sepsis tardía. Los principales factores de riesgo pueden cambiar de unidad a unidad.

La sepsis puede tener muy diversas manifestaciones clínicas y en niños asistidos a la ventilación, sedados, con medicamentos de apoyo hemodinámico, cirugías de diferentes tipos, los datos clínicos pueden no ser fáciles de identificar. En general un paciente con lesiones múltiples por asfixia, cirugía mayor, choque no séptico, puede presentar manifestaciones indistinguibles de un niño con sepsis, por lo que se requiere de un gran esfuerzo de los neonatólogos para evitar el uso indiscriminado de antimicrobianos, sin justificación clara. Por esto, se considera necesario caracterizar clínicamente a aquellos niños que fue demostrada una infección y conocer los datos de laboratorio básicos. Necesidades de tratamiento y cambios en este. Por lo que nos planteamos el siguiente problema:

¿Es posible caracterizar clínicamente a los pacientes con sepsis tardía en una UCIN de tercer nivel, con suficiente certeza para un tratamiento definitivo?

¿Las características clínicas y hematológicas son similares en los pacientes con sospecha de sepsis de aquellos en que se demuestra esta?

1.2. JUSTIFICACIÓN

En 2010 a nivel mundial, 7.6 millones de niños menores de 5 años murieron, predominantemente causas infecciosas, incluida la sepsis. Las muertes neonatales representaron el 40% del total de la mortalidad. 2013, 44% de las muertes en los menores de 5 años ocurrieron durante el periodo neonatal.

En todas las UCIN, se corre el riesgo de causar un gran número de infecciones secundarias a los cuidados que se les da a los RN, con esto el uso de antimicrobianos en forma empírica e innecesaria puede ocasionar graves consecuencias epidemiológicas en cada niño y en la frecuencia y tipo de agentes microbiológicos que se puedan aislar en la misma UCIN, por lo que consideramos muy necesario que la sospecha clínica inicial sea mejor fundamentada, basada en la evidencia de pacientes con infección demostrada en nuestra misma UCIN y que identifiquemos los datos que nos hagan pensar en algún agente microbiológico específico.

1.3. OBJETIVOS

1.3.1. Objetivo General.

Identificar las características clínicas, hematológicas y bacteriológicas de los pacientes que cursan con sepsis neonatal en la UCIN del HIMFG de noviembre de 2019 a abril de 2020. En los casos identificación microbiológica y en los que se consideren como posibles.

1.3.2. Objetivos Específicos.

- Describir la frecuencia de factores de riesgo ya conocidos para la presentacion de sepsis neonatal.
- Identificar las manifestaciones clínicas que se presentan en los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal.
- Identificar los parámetros hematológicos que acompañan el diagnostico en pacientes con sepsis neonatal.
- Reconocer los principales agentes etiológicos de pacientes con sepsis neonatal.
- Conocer los patrones de susceptibilidad antimicrobiana para los gérmenes aislados en los pacientes con sepsis neonatal.

1.4. HIPÓTESIS

Es posible identificar algunas características clínicas que nos hagan sospechar una infección sistémica en pacientes RN atendidos en la UCIN.

La mayor frecuencia de agentes microbiológicos aislados son bacterias gram positivas del tipo de *Staphylococcus* coagulasa negativos y seguida de bacterias gram negativas con capacidad de BLEE positiva.

CAPITULO 2

MARCO TEÓRICO

2.1. DEFINICIÓN.

En 2016, el Journal of American Medical Association publicó una nueva definición de sepsis, denominada SEPSIS – 3. Esta definición fue formulada sobre la base del análisis retrospectivo de datos de 1.2 millones de pacientes con infección. El objetivo de este análisis fue descubrir datos que pudieran aumentar la precisión y la rapidez del diagnóstico de sepsis, permitiendo así la diferenciación entre una infección no complicada y una que conduce a una disfunción orgánica aguda, y que se asocia con un riesgo significativamente mayor de muerte. La sepsis se redefine como disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección. Por lo tanto, esta definición requiere la identificación de la disfunción orgánica aguda[32]. El término sepsis neonatal se usa para designar una afección sistémica de origen bacteriano, viral o fúngico que se asocia con cambios hemodinámicos y otras manifestaciones clínicas y da como resultado una morbilidad y mortalidad sustanciales[1]. A pesar de años de experiencia clínica con el cuidado de recién nacidos con sepsis confirmada o sospechada, los desafíos siguen siendo la ausencia de una definición consensuada de sepsis neonatal. Tradicionalmente, la definición de sepsis ha incluido el aislamiento de un patógeno de un fluido corporal normalmente estéril como sangre o líquido cefalorraquídeo (LCR)[1], así como un cuadro clínico caracterizado por signos sistémicos e infección del torrente sanguíneo identificados en las primeras 4 semanas de vida[2]. La sepsis se clasifica como sepsis de inicio temprano (EOS) o sepsis de inicio tardío (LOS)[2]. Hay una falta de consenso en la literatura sobre qué límites de edad definen a ambos, aunque el límite más utilizado es menos de 3 días para sepsis temprana y más de 3 – 7 días para sepsis tardía[2]. La presencia de signos clínicos es un tema común dentro de las definiciones de sepsis discutidas, aunque no es universal. La mayoría de las publicaciones que incluyen signos clínicos en sus criterios de diagnóstico no proporcionan orientación sobre qué signos específicos deben considerarse patológicos y no utilizan la monitorización continua de signos vitales. NEO – KISS y la Canadian Neonatal Network son las únicas redes que proporcionan una lista prescriptiva de las características clínicas que deben considerarse en un diagnóstico de sepsis[33].

2.2. SEPSIS TEMPRANA.

El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) define la sepsis neonatal de inicio temprano como una infección comprobada por cultivo de sangre y/o LCR que ocurre en el recién nacido a menos de 3 días de edad[3].

2.2.1. Epidemiología.

La incidencia general de EOS en los Estados Unidos se estima en 0.77 casos por 1,000 nacimientos vivos por Weston et al en un estudio basado en la población utilizando datos de 2005 a 2008. Stoll et al informaron una tasa ligeramente más alta de 0.98 por 1,000 nacimientos vivos, en un estudio de más de 390,000 partos vivos entre 2006 y 2009 en 16 centros neonatales universitarios en el Estados Unidos que constituyó la Red de Investigación Neonatal (NRN)[3]. La incidencia y la mortalidad son más altas cuando los RN con muy bajo peso al nacer (MBPN) se consideran exclusivamente; para los RN con un peso corporal <1,000 gramos, las incidencias se estiman en 26 por 1,000 y 8 por 1,000 nacimientos vivos en recién nacidos prematuros (RNPT) con un peso al nacer entre 1,000 y 1,500 gramos[4].

Las tasas de letalidad varían del 11% al 16%, y más del 90% de las muertes ocurren entre la población prematura. Estos hallazgos se traducen en aproximadamente 3,300 RN afectados y más de 340 muertes anuales en los Estados Unidos[3].

En México la sepsis es un problema de salud pública, tal como se expresa en la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la sepsis neonatal[5], actualizada en el 2019, la incidencia de la sepsis neonatal no se tiene identificada por carecer de estudios epidemiológicos a nivel nacional, además de la falta de un criterio homogéneo en la definición de sepsis neonatal.

2.2.2. Patogénesis.

La EOS se debe a infecciones que ocurren durante el período intraparto o justo antes del parto, de acuerdo con una especie de "transmisión vertical". Los RN pueden enfermarse antes o durante el trabajo de parto debido a una infección ascendente causada por la colonización bacteriana del perineo materno o debido al contacto directo entre estos microorganismos y el cuerpo del RN durante el parto. La transmisión hematógena materna y la corioamnionitis pueden considerarse además como posibles afecciones capaces de inducir EOS. La aspiración y la digestión del líquido amniótico infectado en el útero o la secreción infectada en el canal de parto pueden producir efectivamente neumonía y/o sepsis[6].

2.2.3. Factores de riesgo.

Podemos distinguir factores maternos y neonatales.

- *Factores maternos.* El nacimiento prematuro (<37 semanas), el tiempo prematuro y prolongado (> 18 horas) de ruptura de membranas, la infección materna periparto y el bajo nivel socioeconómico están fuertemente asociados con la EOS. Se cuestiona el

papel de la joven edad materna (<20 años), aunque anteriormente se consideraba como un factor predisponente importante para la sepsis neonatal, probablemente en relación con la mayor tasa de colonización por estreptococos del grupo B (SGB) en la vagina materna. Los estudios epidemiológicos mostraron una mayor incidencia de EOS en recién nacidos negros en comparación con los blancos, aunque la explicación parecía estar mejor relacionada con las diferentes condiciones socioeconómicas entre las dos etnias. Ciertas prácticas obstétricas, como la monitorización fetal invasiva, la extracción de membranas y los exámenes vaginales intraparto, pueden promover infecciones tempranas[6].

- *Factores neonatales*. Entre los factores neonatales capaces de promover EOS, las alteraciones de la respuesta inmune innata pueden desempeñar un papel importante. Como la respuesta adaptativa requiere de 5 a 7 días desde el parto para desarrollarse, durante este período, los bebés dependen en gran medida de las barreras del sistema inmunitario innato (respiratorio e intestinal) y de la piel, las células inmunes centinelas locales, [macrófagos, endotelio, epitelio, células polimorfonucleares (PMN), y células dendríticas], células inmunes que presentan antígeno (monocitos, macrófagos y células dendríticas), proteínas y péptidos de defensa del huésped (complementos, citocinas, quimiocinas, fase activa y proteínas de coagulación), así como inmunoglobulina adquirida de forma pasiva de la madre. Los defectos de los genes inmunorreguladores (principalmente ligados al cromosoma X) y la prematuridad (especialmente con bajo peso al nacer [BPN]) se asocian con una maduración incompleta y/o función del sistema inmune innato que resulta en una mayor probabilidad de infecciones[6].

2.2.4. Etiología.

Los organismos que participan con mayor frecuencia en la sepsis neonatal de inicio temprano de recién nacidos a término y prematuros juntos son GBS y Escherichia coli, que representan aproximadamente el 70% de las infecciones combinadas[7]. La EOS puede determinarse por bacterias, hongos, virus o protozoos. Las bacterias son las más frecuentes. *Streptococcus agalactiae* y *Escherichia coli* son los agentes más comúnmente involucrados, seguidos de *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, Enterococos y *Pseudomonas* aeruginosa[6, 7]. Cuando los recién nacidos prematuros y de MBPN se consideran por separado, la carga de la enfermedad atribuible a *E. coli* y otras bacilos gramnegativos aumenta, lo que hace que la sepsis gramnegativa sea la etiología más común de EOS en esta población. También es importante tener en cuenta que, si bien es probable que estos patógenos bacterianos se confirmen mediante métodos de cultivo, hay muchos episodios de sepsis neonatal clínica que se manejan empíricamente con

antibióticos a pesar de no tener patógenos aislados. Históricamente, el SGB surgió como un patógeno importante en la década de 1960 y reemplazó a S. aureus como la causa más común de sepsis neonatal. Las tendencias epidemiológicas actuales muestran una disminución en la frecuencia de la enfermedad de GBS de inicio temprano relacionada directamente con el cribado prenatal y el tratamiento con antibióticos intraparto (AIP). El uso de profilaxis materna intraparto para el GBS ha reducido la incidencia de la enfermedad de GBS de inicio temprano en al menos un 80%; Sin embargo, GBS sigue siendo una de las principales causas de EOS. Las infecciones virales, incluido el virus del herpes simple (VHS), enterovirus y parechovirus, también están implicadas en la sepsis neonatal de inicio temprano y deben diferenciarse clínicamente de la sepsis bacteriana. Los hongos patógenos rara vez se asocian con sepsis neonatal de inicio temprano y Candida spp. es más probable que ocurra principalmente entre los bebés con MBPN. Las infecciones por Candida también pueden presentarse como candidiasis congénita que puede ocurrir en recién nacidos a término o prematuros, con síntomas que ocurren al nacer o dentro de las primeras 24 horas de vida[7].

Tabla 1
Organismos que causan sepsis con mayor frecuencia en países en desarrollo y desarrollados

Países en desarrollo	Países desarrollados
Organismos Gram negativos	
Klebsiella pneumoniae *Escherichia coli* *Pseudomonas aeruginosa* *Salmonella spp*	*Escherichia coli*
Organismos Gram positivos	
Staphylococcus aureus *Estreptococo pneumoniae* *Estreptococo pyogenes*	*SBG* *Staphylococcus aureus (UCIN)*

Adaptada de: Khan AM, Bhutta ZA. Childhood infectious diseases: overview. In: Quah SR, Cockerham WC, editors. The International encyclopedia of public health. 2nd edition, vol. 1. Oxford (United Kingdom): Academic Press; 2017. p. 517 – 538[8].

2.2.5. Manifestaciones clínicas.

Los signos y síntomas clínicos de sepsis en recién nacidos varían según la edad gestacional y la gravedad de la infección. En raras ocasiones, los RN presentan fiebre a menos que nazcan de una madre febril y tengan fiebre inmediatamente después del parto. Es mucho más común que un bebé séptico sea hipotérmico al momento de la presentación. Este signo sistémico es uno de los muchos marcadores inespecíficos de sepsis. Los síntomas generales incluyen letargo, hipotermia e intolerancia a la alimentación, y los signos inespecíficos pueden incluir anuria y acidosis. Como la neumonía es a menudo la infección

inicial, los síntomas respiratorios son comunes y pueden incluir apnea, taquipnea, quejido, aleteo nasal y retracciones intercostales. Los síntomas cardíacos pueden incluir cianosis, desaturación, bradicardia, mala perfusión, llenado capilar reducido e hipotensión. Es importante darse cuenta de que los cambios leves en el estado respiratorio de los recién nacidos, la inestabilidad de la temperatura o los problemas de alimentación pueden ser los primeros signos de una infección potencialmente mortal[7].

Tabla 2

Signos y síntomas iniciales de infección en recién nacidos

General	Fiebre, inestabilidad de la temperatura; "No va bien", mala alimentación o edema
Sistema Gastrointestinal	Distensión abdominal, vómitos, diarrea o hepatomegalia
Sistema Respiratorio	Apnea, disnea, taquipnea, retracciones, aleteo nasal, quejido o cianosis
Sistema Renal	Oliguria
Sistema Cardiovascular	Palidez, piel reticulada o fría, diaforesis, taquicardia, hipotensión o bradicardia
Sistema Nervioso Central	Irritabilidad, letargo, temblores, convulsiones, hiporreflexia, hipotonía, reflejo Moro anormal, respiraciones irregulares, fontanela abombada o llanto agudo
Sistema Hematológico	Ictericia, esplenomegalia, palidez, petequias, púrpura o sangrado.

Adaptada de: Shane AL, et al. Neonatal sepsis. The Lancet. 2017; 1: 1 -15[1].

Estas características variadas se pueden ver en otras afecciones neonatales, lo que dificulta el diagnóstico de sepsis neonatal y conduce al sobretratamiento. Los signos y síntomas clínicos a veces tardan en manifestarse, lo que lleva al cambio de recién nacido de la fase compensada a la fase refractaria de la enfermedad, lo que aumenta la mortalidad[9].

2.2.6. Diagnóstico.

El estándar de oro para establecer un diagnóstico de sepsis neonatal es a través del cultivo. Sin embargo, varios factores, incluidos los pequeños volúmenes de sangre obtenidos de los recién nacidos, la presencia de bacteriemia baja o intermitente, así como la exposición antimicrobiana intraparto materna, pueden hacer que la confirmación de sepsis en un neonato sea un desafío diagnóstico. Dado que el diagnóstico clínico de infección en un neonato no es confiable y que la terapia antimicrobiana empírica excesiva e innecesaria para el tratamiento de la sepsis sospechada puede promover la resistencia a

los antimicrobianos, existe una mayor necesidad de una herramienta de diagnóstico precisa y sensible para confirmar el diagnóstico de EOS[10].

2.2.6.1. **Historia y examen físico.** La historia y el examen físico son la piedra angular de la práctica clínica; sin embargo, algunas manifestaciones clínicas en neonatos no son un indicador confiable de enfermedad. Muchos de los primeros signos de infección en los recién nacidos son inespecíficos y también pueden estar simplemente asociados con la prematuridad o la transición a la vida extrauterina. Por el contrario, la presentación asintomática no descarta por completo la infección en el entorno de alto riesgo, como se observa en un estudio de 5,135 evaluaciones de sepsis neonatal de inicio temprano en recién nacidos ≥ 37 semanas donde se identificaron hemocultivos positivos en 0.5% de los lactantes asintomáticos, en comparación con el 3.2% de los lactantes sintomáticos[10].

2.2.6.2. **Hallazgos de laboratorio.** El típico examen completo de sepsis en un RN consiste en obtener un recuento completo de glóbulos blancos con diferencial, un solo hemocultivo, urocultivos y una punción lumbar para el recuento y el cultivo de células. Además, puede haber un papel para el cultivo y la tinción de Gram de aspirados traqueales en neonatos intubados poco después del nacimiento. Los reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT), junto con los sistemas de puntuación hematológica, se utilizan cada vez más para ayudar en el diagnóstico de RN con sospecha de sepsis. Los pacientes sospechosos de tener una etiología viral para su síndrome de sepsis generalmente necesitarán un marcador de respuesta inmunológica (por ejemplo, cambios en los niveles de anticuerpos específicos) o estudios virales específicos para determinar definitivamente la presencia de virus[7].

2.2.6.2.1. Conteo de glóbulos blancos y diferencial. El recuento de glóbulos blancos (leucocitos), recuento de diferenciales absolutos de neutrófilos y la proporción de neutrófilos inmaduros a totales en la sangre se utilizan ampliamente como pruebas de detección de sepsis neonatal. Desafortunadamente, ninguna de estas pruebas ha sido particularmente útil para identificar a la mayoría de los RN sépticos. El recuento total de glóbulos blancos tiene un valor predictivo positivo pobre (VPP) para la sepsis. La neutropenia tiene una mayor especificidad para la sepsis neonatal, pero la definición de neutropenia depende de la edad gestacional, el método de parto y la altitud. El recuento absoluto de neutrófilos inmaduros alcanza su pico a las 12 horas de edad, desde un valor máximo de 1100

células/mm^3 a 1500 células/mm^3 a las 12 horas. En contraste, una proporción normal máxima de glóbulos blancos inmaduros a totales (IBN) de 0.16 ocurre al nacer y alcanza un nadir de 0.12 con el aumento de la edad postnatal. Un solo valor de IBN > 0.3 tiene un valor predictivo negativo (VPN) muy alto (99%) pero un valor predictivo positivo muy pobre (25%) para la sepsis neonatal. Por lo general, los recién nacidos con infecciones virales, incluidos VHS y enterovirus tienen recuentos normales de glóbulos blancos o leucopenia muy leve[7].

2.2.6.2.2. Recuentos de plaquetas. Los recuentos de plaquetas no son muy sensibles o específicos para el diagnóstico de sepsis neonatal y no son muy útiles para controlar la respuesta al tratamiento[7].

2.2.6.2.3. Cultivos de sangre. Todos los recién nacidos sospechosos de tener sepsis deben tener una muestra de sangre para los cultivos, 0.5 ml se consideraba tradicionalmente el volumen estándar de sangre adecuado para detectar bacteriemia en neonatos. Sin embargo, algunos estudios recientes han demostrado que hasta una cuarta parte de todos los recién nacidos con sepsis tienen bacteriemia con recuentos bajos de colonias (< 4 UFC/ml), y dos tercios de esos < 2 meses tienen recuentos de colonias de < 10 UFC/ml. Se ha demostrado que un volumen de sangre de 0.5 ml es insuficiente para detectar a la mayoría de los bebés con estos niveles de bacteriemia, mientras que 1.0 ml duplica la probabilidad de un rendimiento positivo. Por estas razones, varios expertos ahora recomiendan que 1.0 ml de sangre sea el volumen mínimo para ser insertado en una sola botella de hemocultivo pediátrico. La sangre se extrae con mayor frecuencia de una vena periférica, pero las muestras obtenidas de un catéter de arteria umbilical poco después de la inserción también son aceptables[7].

2.2.6.2.4. Reactantes de fase aguda. La PCR y la procalcitonina son los dos reactivos de fase aguda más comúnmente estudiados en la sepsis neonatal[7].

2.2.6.2.4.1. **PCR**. Los niveles de PCR aumentan entre 6 y 8 horas después de la infección y alcanzan su punto máximo a las 24 horas. La PCR tiene su mejor valor predictivo si se mide dentro de las 24 a 48 horas del inicio de la infección. Un nivel creciente de PCR es un mejor

predictor que los valores individuales. Se ha demostrado que dos determinaciones normales de PCR (8 a 24 horas después del nacimiento y 24 horas después) tienen un valor predictivo negativo del 99.7% y una razón de probabilidad negativa de 0.15 para la sepsis neonatal comprobada. Por lo tanto, los valores de PCR normales en repetidas ocasiones son una fuerte evidencia contra la sepsis bacteriana y pueden permitir la interrupción segura de los antibióticos[7].

2.2.6.2.4.2. **PCT**. La procalcitonina es un propéptido de calcitonina producido principalmente por monocitos y hepatocitos que se eleva significativamente durante las infecciones en neonatos, niños y adultos. La vida media es de aproximadamente 24 horas en sangre periférica. El nivel normal para los recién nacidos de > 72 horas de edad suele ser de < 0.1 ng/ml. En general, la procalcitonina es más sensible para la detección temprana de sepsis que la PCR. El nivel de procalcitonina es más probable que se eleve durante las infecciones bacterianas que durante las virales y disminuye rápidamente con la terapia adecuada. Sin embargo, se produce un aumento fisiológico en la concentración de procalcitonina dentro de las primeras 24 horas de nacimiento, y niveles elevados en suero pueden ocurrir en condiciones no infecciosas (por ejemplo, bebés con síndrome de dificultad respiratoria, inestabilidad hemodinámica y madres diabéticas)[7].

2.2.6.2.5. Pruebas de orina. Los recién nacidos con sospecha de sepsis en los primeros días de vida no necesitan orina obtenida para análisis químicos y microscópicos porque la mayoría de las infecciones del tracto urinario en esta población son secundarias a la siembra hematógena del riñón por bacteriemia[7].

2.2.6.2.6. Líquido cefalorraquídeo. Aunque el diagnóstico definitivo de meningitis requiere la obtención de una muestra de LCR, el uso de punción lumbar (PL) sigue siendo controvertido en la evaluación de

EOS y hay una gran variación en la práctica entre los centros. Los bebés a menudo se someten a una evaluación de meningitis debido a factores de riesgo maternos, como: colonización materna por SGB, ruptura de membranas fetales por más de 18 horas, fiebre materna, líquido amniótico que huele mal, taquicardia fetal persistente sin explicación y recuento elevado de glóbulos blancos maternos. En general, la literatura disponible sugiere que el riesgo de meningitis de inicio temprano en lactantes asintomáticos es bajo. En resumen, es apropiado diferir una PL en RN asintomáticos que están siendo evaluados únicamente debido a factores de riesgo maternos. En los lactantes cuyos síntomas se cree que están relacionados con una causa no infecciosa, es prudente un enfoque selectivo y la PL se pueden reservar para aquellos con bacteriemia con cultivo positivo o aquellos que muestran signos y síntomas clínicos de sepsis severa. El tratamiento adecuado para la meningitis requiere una mayor duración de los antibióticos con alta penetración de LCR; por lo tanto, en los bebés que continúan empeorando clínicamente a pesar de la terapia antimicrobiana estándar para la sepsis, puede ser necesaria una PL para prevenir casos de meningitis perdidos o parcialmente tratados[11].

2.2.6.3. **Biomarcadores.** Se definen como cualquier parámetro detectable que ofrece información interpretable sobre el diagnóstico de EOS[12].

2.2.6.3.1. Proteínas séricas amiloides A (SAA): Es una proteína de apolipoproteína que, después de la síntesis, se une rápidamente a la lipoproteína de alta densidad, afectando el metabolismo del colesterol durante la respuesta inflamatoria, estimulando la adhesión y la quimiotaxis, los fagocitos y los linfocitos. Se demostró que el SAA es práctico en la detección de varios trastornos agudos (enfermedades cardíacas bacterianas, virales, traumáticas, reumáticas e isquémicas). Arnon y col. describió SAA como indicador con mejor precisión diagnóstica que PCR para EOS. Puede llevarse a cabo fácil y rápidamente en cada laboratorio y aplicarse como un medio confiable para reconocer la EOS en bebés a término. Debido a que el SAA aumenta temprano en el curso de EOS y es estimulado por varias citocinas, podría ser complementario a otras herramientas para distinguir EOS[12].

2.2.6.3.2. Proteína de unión a lipopolisacáridos (LBP): Es la principal proteína plasmática responsable de transferir la endotoxina a las células

efectoras inmunes que expresan CD14 en su superficie. Las endotoxinas, son las principales moléculas activadoras en la fisiopatología de la sepsis causada por bacterias gramnegativas. Pavcnik – Arnol y col. en neonatos críticamente enfermos y niños con sepsis informaron que LBP es un mejor biomarcador para sepsis que PCT, CRP y CD14 soluble[12].

2.2.6.3.3. Interleucina – 6 (IL – 6): Es una citocina pleiotrópica que es expresada por diferentes células en respuesta a infecciones y lesiones tisulares. En las últimas dos décadas, las investigaciones sobre el empleo de los niveles sanguíneos de IL – 6 como un indicador del síndrome de respuesta inflamatoria fetal (SRIF), un enfoque de diagnóstico de EOS. Durante una respuesta inflamatoria, la IL – 6 es altamente producida, y las concentraciones circulantes pueden aumentar notablemente, por lo tanto, es uno de los mediadores muy expresados de la inflamación[12]. En un estudio de cohorte prospectivo que se realizó en mujeres embarazadas entre 23.0 y 36.6 semanas de gestación con diagnóstico de RPM que ingresaron en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Hradec Kralove en República Checa, entre julio de 2008 y octubre de 2010 identificar los niveles de IL-6 en sangre del cordón umbilical en mujeres con RPM es más importante que la edad gestacional o la presencia de funisitis para predecir los EOS[13].

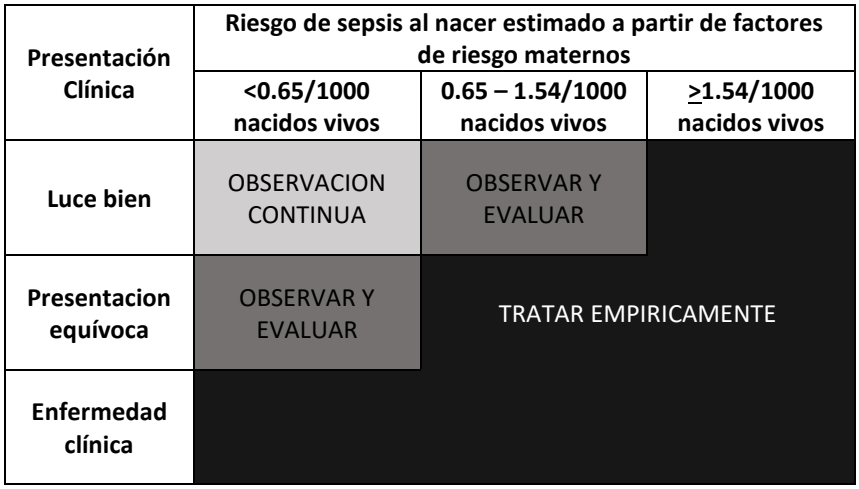
2.2.7. Estratificación de riesgo para sepsis temprana.

La preocupación por la sepsis de inicio temprano a menudo causa dilemas de tratamiento para los médicos. Uno de los principales desafíos es identificar a los bebés con buena apariencia y con mayor riesgo de infección. Entre el 20% y el 50% de los recién nacidos prematuros tardíos o de término con EOS parecen estar bien en el examen inicial, sin embargo, aquellos que desarrollan EOS han aumentado significativamente la morbilidad y la mortalidad, lo que hace que la identificación de los individuos de mayor riesgo y la terapia antibiótica temprana sean esenciales[14]. Reconociendo la necesidad apremiante de una forma de reducir el uso empírico de antibióticos para la sospecha de EOS sin perder los casos de EOS, Escobar et al. desarrolló la "calculadora de sepsis neonatal". Este es un modelo de predicción clínica que estima el riesgo de EOS en función de la combinación de factores de riesgo maternos y la evolución del estado clínico del recién nacido. Los estudios de validación han demostrado un potencial significativo para la reducción del tratamiento con antibióticos para la sospecha de EOS. La implementación de la

calculadora de sepsis en los Estados Unidos de América ha resultado en una disminución significativa en el diagnóstico invasivo y el tratamiento antibiótico empírico, sin eventos adversos aparentes. Hasta el momento, el uso de la calculadora de sepsis no se ha evaluado prospectivamente fuera de los EUA[15]. Las terapias antibióticas preventivas intraparto ahora se usan en aproximadamente el 30% de los nacimientos en EUA, con una disminución asociada en la incidencia de EOS entre los recién nacidos a término de 3 a 4 casos por 1000 nacimientos vivos a 0.5 casos por 1000 LB que ocurren a ≥ 37 semanas de gestación[16].

Utilizando la probabilidad previa a la prueba basada en la incidencia de EOS en la población e incorporando datos de factores de riesgo, el grupo pudo crear una herramienta de predicción de riesgo para los bebés con riesgo de EOS. Esta herramienta se convirtió en una calculadora de sepsis y se publicó en línea (https://neonatalsepsiscalculator.kaiserpermanente.org). La calculadora de sepsis se modificó en 2014 para incorporar los resultados del examen físico durante las primeras 12 horas de edad en el algoritmo de estratificación de riesgo[14]. La calculadora de riesgo EOS, que se basó en un estudio retrospectivo de 350 casos de EOS y 1063 controles en 14 hospitales entre 1993 y 2007, tenía como objetivo combinar factores de riesgo materno y hallazgos clínicos neonatales para predecir el riesgo de EOS. Este esquema de estratificación de riesgo presentado por los investigadores de Kaiser Permanente está siendo utilizado cada vez más por los neonatólogos para ayudar con el diagnóstico temprano de EOS y controlar el uso innecesario de antibióticos; hasta ahora, ha mostrado cierta eficiencia en la reducción de la tasa de uso de antibióticos sin eventos adversos importantes en los estudios retrospectivos y prospectivos[17].

Figura 1. Estratificación cuantitativa del riesgo para EOS.



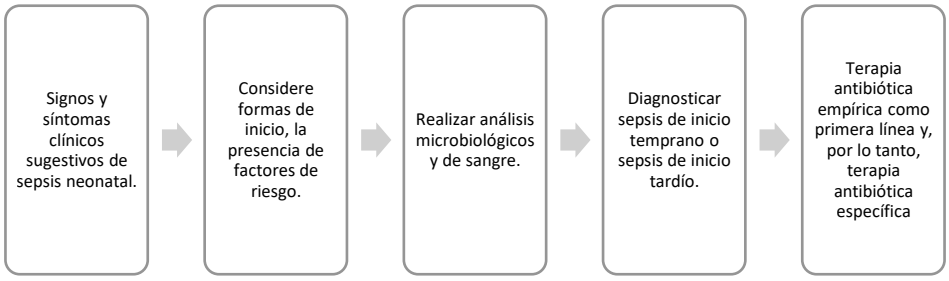
Adaptada de: Escobar, et al. Stratification of Risk of Early – Onset Sepsis in Newborns ≥34 Weeks' Gestation. Pediatrics. 2014; 133: 30 – 36[18].

En una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados (ECA) y no ECA informaron sobre los resultados después de la implementación de la calculadora de sepsis para EOS para recién nacidos >34 semanas de gestación utilizando la metodología Cochrane en mayo de 2019. Los resultados primarios fueron el uso de antibióticos y las pruebas de laboratorio para el manejo de EOS. Los resultados secundarios incluyeron ingresos hospitalarios y reingresos, hemocultivo positivo EOS y mortalidad. El metanálisis (modelo de efectos aleatorios) mostró que la implementación de la calculadora de sepsis se asoció con un uso reducido de antibióticos [N = 172385; OR = 0.22 (0.14-0.36); p <0,00001; Heterogeneidad (I2) = 97%, Número necesario para tratar (NNT): 22], pruebas de laboratorio [N = 168432; OR = 0,14 (0,08-0,27); p <0,00001; I2 = 99%, NNT = 8] e ingresos a la unidad neonatal [N = 16628; OR = 0.24 (0.11-0.51); p = 0,0002; I2 = 98%, NNT = 7]. No hubo diferencias en la mortalidad, el EOS de cultivo positivo y los reingresos[19]. Con lo cual se puede concluir que la implementación de la calculadora de sepsis se asocia con un menor uso de antibióticos, pruebas de laboratorio y admisión a la UCIN sin aumento de la mortalidad y los reingresos.

2.2.8. Tratamiento.

En presencia de síntomas y signos sugestivos de sepsis neonatal de inicio temprano, se debe emprender una terapia empírica hasta que se identifique el agente causal: se recomienda la ampicilina y un aminoglucósido como terapia empírica para EOS[6] (Figura 2).

Figura 2. Manejo de la sepsis neonatal paso a paso.



Adaptada de: Cortese F, et al., Early and Late Infections in Newborns: ¿Where Do We Stand? A Review, Pediatrics and Neonatology (2015)[6].

2.2.8.1. **<u>Tratamiento de los RN <34.6 semanas de gestación.</u>** Los autores de los estudios nacionales de vigilancia continúan identificando *E. coli* como la bacteria más común aislada en los casos de EOS que ocurren entre los recién nacidos prematuros, ya sea definida por una edad gestacional de <34 semanas o por un peso al nacer <1500 g. La ampicilina y la gentamicina son la primera opción para la terapia empírica para EOS. Esta combinación será efectiva contra GBS,

la mayoría de las otras especies de estreptococos y enterococos, y *L. monocytogenes*. Aunque dos tercios de los aislamientos EOS de *E. coli* y la mayoría de los otros aislamientos Gramnegativos EOS son resistentes a la ampicilina, la mayoría sigue siendo sensible a la gentamicina. Los organismos productores de β – lactamasa de espectro extendido rara vez se informan entre los casos EOS en los Estados Unidos. Por lo tanto, el uso empírico de rutina de antibióticos de espectro más amplio no está garantizado y puede ser dañino. La terapia con antibióticos debe utilizar el espectro más estrecho de agentes apropiados una vez que se conocen las sensibilidades antimicrobianas[20].

2.2.8.1.1. Duración del tratamiento. Cuando los resultados iniciales del hemocultivo son negativos, la terapia con antibióticos debe suspenderse entre las 36 y 48 horas de incubación, a menos que haya evidencia de infección específica del sitio. La inestabilidad cardiorrespiratoria persistente es común entre los lactantes con MBPN y no es solo una indicación para la administración empírica prolongada de antibióticos. Rara vez se justifica la administración empírica continua de antibióticos en respuesta a las anormalidades de las pruebas de laboratorio, particularmente entre los recién nacidos prematuros nacidos en el contexto de afecciones obstétricas maternas que se sabe que afectan la hematopoyesis fetal[20].

2.2.8.2. **Tratamiento de los RN > 35 semanas de gestación.** Los investigadores en estudios de vigilancia nacional continúan identificando SGB como la bacteria más común aislada en casos de EOS entre los recién nacidos a término y prematuros tardíos, representando aproximadamente del 40% al 45% de todos los casos, seguido de E. coli en aproximadamente el 10% para 15% de los casos. La combinación de ampicilina y gentamicina es la primera opción para la terapia empírica para EOS. Esta combinación será efectiva contra GBS, la mayoría de las otras especies de estreptococos y enterococos, y *L. monocytogenes*. Entre los recién nacidos a término que están críticamente enfermos, se debe considerar la adición empírica de la terapia de espectro más amplio hasta que los resultados del cultivo estén disponibles. En la terapia antibiótica definitiva, los proveedores deben usar el espectro más estrecho de antibióticos apropiados. Entre los recién nacidos a término con enfermedad cardiorrespiratoria crítica inexplicable, un curso empírico de terapia con antibióticos puede estar justificado incluso en ausencia de infección confirmada por cultivo[21].

2.2.8.2.1. Duración del tratamiento. La terapia con antibióticos debe suspenderse cuando los hemocultivos son estériles a las 36 a 48 horas de incubación, a menos que haya evidencia de infección específica del sitio. La continuación de la terapia antibiótica empírica en respuesta a las anormalidades de las pruebas de laboratorio por sí sola rara vez se justifica, particularmente entre los recién nacidos a término con buena recepción[21].

2.2.9. Prevención.

La única estrategia preventiva comprobada para EOS es la administración apropiada de profilaxis antibiótica intraparto materna[20 – 21].

El objetivo principal que se debe lograr es la prevención correcta de la sepsis neonatal. Directrices recientes recomiendan la detección universal de GBS de todas las mujeres embarazadas a las 35-37 semanas de gestación. Además, especificaron el IAP mediante el uso de penicilina, ampicilina, cefazolina o clindamicina (en caso de alergia a la penicilina anamnésica documentada) al menos 4 horas antes del parto[6].

Aunque la profilaxis AIP reduce EOS debido a SGB, también hay inconvenientes. Como se administra en el momento del trabajo de parto, no podrá prevenir los mortinatos, los nacimientos prematuros y los abortos espontáneos debido al SGB. Además, existen preocupaciones relacionadas con la exposición a antibióticos durante el período neonatal que influyen en el microbioma intestinal neonatal y una asociación entre la exposición temprana a antibióticos en los recién nacidos y una mayor tasa de alergias en los bebés, incluida la alergia a la proteína de la leche de vaca[22].

2.3. SEPSIS TARDIA.

Se refiere a cuando la infección se demuestra en cultivos de sangre y líquido cefalorraquídeo después de 7 días del parto, causada por una adquisición postnatal (fuentes nosocomiales o comunitarias) del patógeno. Esta es una complicación común de la hospitalización prolongada de recién nacidos prematuros en las UCIN[6]. En la edad gestacional extremadamente baja y los recién nacidos a término de alto riesgo, muchos de los cuales tienen estadías prolongadas en el hospital, la designación de sepsis de inicio tardío podría aplicarse a cualquier episodio de sepsis desde el nacimiento hasta el alta hospitalaria, independientemente de la edad en el momento del episodio. Para las infecciones por SGB, el inicio tardío a menudo se refiere a la enfermedad que ocurre entre 1 semana y 3 meses de edad, con infecciones que se desarrollan después de los 3 meses de edad designadas como infección de inicio muy tardío[1].

2.3.1. Epidemiología.

La incidencia de LOS ha aumentado en paralelo con la mejora de la supervivencia de los recién nacidos prematuros, especialmente en aquellos con muy bajo peso al nacer (MBPN), lo que indica el papel de la hospitalización y los dispositivos médicos de soporte vital en la patogénesis de la LOS neonatal[23]. Se informa que la incidencia de LOS varía de 20 a 50%, dependiendo de la población de pacientes, con tasas más altas entre los recién nacidos de menor gestación y de menor peso al nacer. Los datos de la Red Neonatal del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano en los Estados Unidos informaron que LOS ocurrió en casi el 25% de los bebés con muy bajo peso al nacer[24]. En recién nacidos prematuros tardíos (edad gestacional, 34 a 37 semanas), la incidencia es de aproximadamente 6 a 10%. Las tasas de mortalidad aumentan con la edad posnatal, alcanzando el 36% en recién nacidos de 8 a 14 días y el 52% en los de 15 a 28 días[6].

En México como se mencionó previamente la incidencia de sepsis neonatal no se conoce con exactitud.

2.3.2. Patogénesis.

Durante los primeros 3 meses de vida, el sistema inmune innato, incluidos los fagocitos, las células que destruyen la naturaleza, las células presentadoras de antígenos y el sistema del complemento, proporcionan una defensa contra los patógenos. La disminución de la función de los neutrófilos y las bajas concentraciones de inmunoglobulinas aumentan la susceptibilidad de los recién nacidos prematuros a la infección invasiva. A medida que los bebés crecen, están expuestos a organismos ambientales que pueden ser patógenos para aquellos con un sistema inmune inmaduro. El contacto con el personal del hospital, los miembros de la familia, las fuentes nutricionales y el equipo contaminado representan oportunidades para la exposición a patógenos. La contaminación de las manos es la fuente más común de infecciones posnatales en los bebés ingresados en el hospital, lo que subraya la importancia de la higiene de las manos[1]. Se debe a microorganismos adquiridos del medio ambiente después del parto (infecciones nosocomiales y adquiridas en la comunidad); los recién nacidos prematuros, especialmente los de MBPN, son los más involucrados. Los avances recientes en su manejo han resultado en un aumento significativo en la supervivencia, asociado al mismo tiempo con hospitalización prolongada, ventilación mecánica, uso de procedimientos y dispositivos invasivos (catéteres intravasculares y tubos endotraqueales), que son factores predisponentes a la sepsis de inicio tardío. Además, los RNPT con MBPN tienen inmadurez del sistema inmune que los hace particularmente susceptibles[6].

2.3.3. Factores de riesgo.

Además de la inmadurez, otros factores de riesgo bien registrados para LOS incluyen el uso a largo plazo de intervenciones invasivas, como la ventilación mecánica y el cateterismo intravascular, el fracaso de la alimentación enteral temprana con leche materna, una duración prolongada de la nutrición parenteral, hospitalización, cirugía y enfermedades respiratorias y cardiovasculares subyacentes. Cabe señalar que los factores genéticos, como el polimorfismo en los genes asociados a la inmunidad también pueden estar implicados en la susceptibilidad neonatal a la LOS[23]. Una revisión de estudios de la Red de Investigación Neonatal que incluye datos de registro de RN con MBPN sobre infección mostró que la probabilidad de desarrollar LOS estaba inversamente relacionada con la edad gestacional y el peso al nacer [el más alto en lactantes <25 semanas de gestación (46%) y 401 – 750 gramos (43%)]. Además, mientras que la ingesta materna de corticosteroides se asoció con una reducción significativa en la EOS (OR sin ajustar 0.52; IC del 95%, 0.31 – 0.88), también se asoció con un mayor riesgo de LOS (OR sin ajustar 1.29; IC del 95%, 1.10 – 1.51) y de sepsis en cualquier momento de la hospitalización (OR no ajustado 1.22; IC 95%, 1.09 – 1.37). Sin embargo, la mayor incidencia de LOS en los recién nacidos que han recibido administración prenatal de corticosteroides debe equilibrarse con la reducción significativa en las tasas de mortalidad, hemorragia intraventricular, síndrome de dificultad respiratoria, displasia broncopulmonar y riesgo de EOS observado después del uso de corticosteroides[6]. Se realizó un estudio de casos y controles entre octubre de 2014 y enero de 2017 en 2 UCIN de nivel 2 y 7 nivel 3 situadas en los Países Bajos y Bélgica, los recién nacidos prematuros nacidos a ≤30 semanas de gestación se incluyeron, el objetivo era identificar los factores de riesgo para LOS, donde se reportó que cada día adicional de alimentación parenteral aumentó el riesgo de LOS (OR ajustado = 1.29; IC del 95%: 1.07 – 1.55; p 0.006), mientras que la administración de antibióticos disminuyó este riesgo (OR = 0.08; IC del 95% 0.01 – 0.88; p = 0.039). Específicamente, la administración de cefalosporinas antes del inicio clínico estuvo inversamente relacionada con el desarrollo de los estafilococos coagulasa negativos en los eventos sépticos. La alimentación con fórmula fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo de sepsis por SCoN (OR = 3.779; IC 95% 1.257 – 11.363; p 0.018). Un avance rápido de la alimentación enteral, preferiblemente con leche materna, puede reducir proporcionalmente el número de días de alimentación parenteral y, en consecuencia, el riesgo de LOS[25]. La presencia de dispositivos ventriculares intracraneales confiere un riesgo adicional de desarrollar meningitis[11].

2.3.4. Etiología.

Los estafilococos coagulasa negativos han emergido como los patógenos predominantes de LOS, representando el 53.2% – 77.9% de LOS en los países industrializados y el 35.5% – 47.4% en algunas regiones en desarrollo. Los datos recientes muestran que SCoN,

predominantemente *Staphylococcus epidermidis*, es muy variable en el fondo genético y puede adquirir determinantes patógenos, como la capacidad de establecer biopelículas y resistencia a los antimicrobianos, así como adaptarse mejor al entorno nosocomial. Además, los aislamientos SCoN de las unidades de cuidados intensivos neonatales se han convertido cada vez más resistentes a la vancomicina, y también se informaron cepas con resistencia antiséptica. Los bacilos gramnegativos responsables de la LOS neonatal incluyen principalmente *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*., *Enterobacter spp*. y *Pseudomonas spp*. El patrón de distribución de los patógenos causales varía según las regiones y puede cambiar con el tiempo dentro del mismo hospital debido a las características demográficas de los pacientes, la colonización por microflora del entorno nosocomial y la política de uso de antibióticos. Cabe señalar que la aplicación de antibióticos de amplio espectro en las últimas décadas ha contribuido a una mayor incidencia de bacilos gramnegativos resistentes a múltiples fármacos (BGN MDR), que representan aproximadamente 20% de los casos de bacteriemia, y están asociados con un aumento de 2.8 veces en la tasa de mortalidad neonatal que las cepas que no son MDR[23]. En la cohorte de la Red de Investigación Neonatal, el 70% de las infecciones se asociaron con organismos Grampositivos; los SCoN contribuyeron 48%, Gram negativos 18% y hongos 12%[6].

2.3.4.1. **<u>Microbiota del RNPT.</u>** Recientemente se han descrito mecanismos novedosos por los cuales la microbiota influye en la inmunidad e inflamación del huésped. La importancia de la microbiota intestinal en los recién nacidos extremadamente prematuros es más evidente al considerar los riesgos de desarrollar enterocolitis necrosante (ECN) y sepsis. Las funciones de la microbiota cutánea en el riesgo de sepsis y la microbiota oral en el riesgo de neumonía son menos claras. Quizás lo más convincente es el papel de los microbios colonizadores en la formación e influencia de las respuestas inmunes innatas y adaptativas en desarrollo en los recién nacidos extremadamente prematuros y el impacto a largo plazo de estas interacciones de microbio - hospedero. El impacto del entorno de la UCIN en la colonización, las respuestas inmunitarias y el riesgo de infección nosocomial en el lactante extremadamente prematuro no se ha caracterizado completamente. La composición de la microbiota superficial y en el aire está influenciada por el diseño y la utilización del edificio con superficies hospitalarias con mayor probabilidad de contener patógenos humanos que otros entornos de oficina[26].

2.3.5. Manifestaciones clínicas.

Varias características clínicas están asociadas con las primeras etapas de la sepsis neonatal de inicio tardío, que incluyen principalmente intolerancia alimentaria y apnea, junto con bradicardia y desaturaciones[10]. Los signos clínicos generalmente se consideran

inespecíficos y discretos. Estudios recientes muestran que el monitoreo de los datos fisiológicos que se muestran constantemente en los recién nacidos es un método prometedor para predecir la sepsis clínica o probada. El mayor avance en este campo es el monitoreo de las características de la frecuencia cardíaca (FC), y la razón es que la variabilidad reducida y las desaceleraciones transitorias en la frecuencia cardíaca, en parte mediada por citocinas inflamatorias, indican una alta probabilidad de sepsis inminente. La investigación en curso que combina FC y otros datos fisiológicos, como la frecuencia respiratoria y la presión arterial, puede proporcionar algoritmos más avanzados para un diagnóstico temprano de LOS[23]. Aunque muchos autores afirman que los signos clínicos no son confiables en el diagnóstico de LOS en los recién nacidos, los estudios de buena calidad que abordan el valor de los signos clínicos son escasos, especialmente en los recién nacidos prematuros. En otros estudios predominantemente en bebés prematuros de muy bajo peso al nacer, la hipotensión se ha observado que es un fuerte predictor independiente. Cada vez más, se han observado cambios anormales en las 12 – 24 horas previas al deterioro clínico abrupto de un bebé, con una variabilidad basal reducida y desaceleraciones subclínicas de corta duración en el ritmo cardíaco[23].

2.3.6. Diagnóstico.

El hemocultivo sigue siendo la herramienta de diagnóstico definitiva para la sepsis neonatal. Sin embargo, este método de prueba del "estándar de oro" lleva mucho tiempo y puede producir resultados falsos positivos, así como resultados falsos negativos, que se pueden atribuir a las dificultades para discriminar una infección SCoN verdadera de la contaminación de la muestra. Un diagnóstico oportuno y preciso de LOS es de suma importancia, dada la tasa de mortalidad y los resultados adversos a largo plazo asociados con LOS[23]. La interpretación adecuada del recuento sanguíneo neonatal en función de la edad gestacional, y en combinación con otros índices hematológicos, puede ayudar al reconocimiento temprano de la sepsis neonatal y puede aumentar la sensibilidad para el diagnóstico. Sin embargo, múltiples factores pueden alterar la dinámica de los neutrófilos limitando la capacidad de hacer un diagnóstico definitivo basado solo en estos marcadores[10]. Las limitaciones inherentes de la técnica de hemocultivo han dado ímpetu a una búsqueda exhaustiva de biomarcadores para diagnosticar LOS neonatal[23].

2.3.6.1. **LCR.** La meningitis ocurre con mucha más frecuencia en bebés con LOS en comparación con los bebés con EOS, y la meningitis asociada a LOS es más probable que presente síntomas. Además, el riesgo de meningitis aumenta con el aumento de la edad postnatal; la incidencia es tan alta como 10% después de los 7 días de edad. Aunque la meningitis a menudo se asocia con bacteriemia, la bacteriemia no siempre está presente. En un estudio

retrospectivo de más de 9,000 bebés con MBPN, la meningitis ocurrió después de las 72 horas de edad sin un hemocultivo positivo en aproximadamente un tercio de los 134 bebés con MBPN que fueron diagnosticados con meningitis. Este hallazgo se repitió en un estudio de cohorte de 4.632 lactantes, en el que el 30% de los lactantes con meningitis tenían hemocultivos negativos. Por lo tanto, es apropiado considerar PL en la evaluación de rutina para LOS. No diagnosticar y tratar adecuadamente la meningitis bacteriana y especialmente fúngica en estos casos puede conducir a una morbilidad y mortalidad importantes[11].

2.3.6.2. **Examen de orina.** Se debe incluir una cuidadosa consideración de un análisis de orina y un urocultivo, especialmente en neonatos sintomáticos. Solo las muestras obtenidas por aspiración suprapúbica o cateterismo uretral son apropiadas para cultivos de orina debido al riesgo de contaminación bacteriana. Los urocultivos obtenidos por catéter tienen una sensibilidad de ~95% y una especificidad de ~99% en comparación con las muestras de punción suprapúbica cuando se identifican más de 1,000 UFC/ml de bacterias de una sola colonia. En contraste, las muestras de orina en bolsa tienen una sensibilidad del 100% pero una especificidad baja (14% a 84%). El análisis de orina puede ser útil para proporcionar información complementaria para apoyar o descartar el diagnóstico de infección del tracto urinario (ITU). Rutinariamente se utilizan tanto las pruebas reactivas de "tira reactiva" como el examen microscópico de la muestra de orina para detectar leucocitos y bacterias. Las pruebas de reactivos con tira reactiva relacionadas con una posible infección urinaria son las pruebas de esterasa leucocitaria (EL), sangre, nitritos y proteínas. La sensibilidad EL varía del 67% al 94% dependiendo de la probabilidad preexistente de infección urinaria, y la especificidad varía del 63% al 92%. La prueba de nitrito tiene una alta especificidad (90% a 100%) pero una baja sensibilidad (16% a 82%). Por lo tanto, es una buena prueba sugerir la presencia de una infección urinaria, pero no descartarla. Las pruebas de sangre y proteínas con tira reactiva tienen muy poca sensibilidad (25% a 64%) y especificidad (60% a 89%) para la ITU y tienen un papel mínimo en el diagnóstico de la ITU. La detección de la presencia de leucocitos bajo un microscopio tiene una sensibilidad del 32 al 100% y una especificidad del 45 al 98%, mientras que las bacterias observadas generalmente se correlacionan con una sensibilidad variable del 16 al 99% y una especificidad del 45% al 98%. Tener resultados positivos en más de una prueba generalmente aumenta sustancialmente la sensibilidad, pero los márgenes de especificidad siguen siendo amplios[7].

2.3.6.3. **Biomarcadores.** Se han descubierto biomarcadores para el diagnóstico de sepsis neonatal que ayudan en el diagnóstico precoz de la sepsis neonatal, antes del inicio de la manifestación clínica, de modo que el tratamiento temprano de la sepsis pueda iniciarse y el recién nacido pueda manejarse adecuadamente. El biomarcador ideal para la sepsis neonatal debería tener varias propiedades (Tabla 3), pero actualmente ninguno de los marcadores disponibles cumple con todos los criterios requeridos[9].

Tabla 3.
Características del biomarcador ideal para el diagnóstico de sepsis neonatal.

Vida media corta (aumento rápido con inicio de sepsis y disminuciones rápidas).
Debe tener alta sensibilidad ~100%, especificidad >85%, VPN ~100% y VPP >85%
Etiología discriminatoria de la sepsis.
El nivel no debe aumentar con otras comorbilidades asociadas.
Proporcionar a los médicos tiempo para intervenir para recibir tratamiento.
Guía para iniciar y detener los antibióticos.
Debería tener un valor estandarizado.
Debe ser confiable y preciso.
Predecir con precisión la gravedad de la enfermedad.
Debería ayudar en el pronóstico.
La prueba debe ser fácilmente factible.
El método de medición debe estar fácilmente disponible.
Económico.
Corto tiempo de respuesta.
Resultados comparables entre diferentes laboratorios.
Requiere una cantidad muy pequeña de muestra

Adaptada de: Deepak Sharma, Nazanin Farahbakhsh, Sweta Shastri & Pradeep Sharma (2017): Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review, The Journal of Maternal – Fetal & Neonatal Medicine[9].

Hasta ahora, no se ha identificado un biomarcador único para cumplir con la mayoría, si no todos, estos criterios. La combinación de múltiples biomarcadores, como el número total de neutrófilos, la relación de neutrófilos inmaduros a totales y la proteína C reactiva (PCR) promete permitir un diagnóstico rápido y preciso de LOS[23].

2.3.6.3.1. PCR. La detección secuencial de PCR puede ayudar a descartar infecciones microbianas de manera oportuna, facilitando el cese

temprano del tratamiento con antibióticos[23]. Es el biomarcador más utilizado en los entornos de laboratorio para la detección de sepsis neonatal, entra en la categoría de proteínas de fase aguda, que es producida por el hígado, sus niveles tardan entre 10 y 12 horas en modificarse, después del inicio de la infección, tiene una vida media de 24 – 48 horas, con una especificidad del 94.8% y una sensibilidad del 67.1%, su evaluación seriada ayuda a decidir la duración de la terapia con antibióticos. Es un biomarcador específico pero tardío para indicar infección neonatal, sus niveles normales indican la ausencia de sepsis, por lo tanto, implica la interrupción de la terapia con antibióticos y también pueden aumentar en algunas afecciones no infecciosas, por ejemplo, lesiones traumáticas o isquémicas del tejido, síndrome de aspiración de meconio y hemólisis. Como biomarcador tiene muchas deficiencias, incluida la elevación en condiciones no infecciosas, la falta de disponibilidad de valores de referencia específicos de edad válidos y el efecto del peso al nacer y la edad gestacional en su cinética[27].

2.3.6.3.2. PCT. La procalcitonina es una prohormona de calcitonina. Entra en la categoría de reactivo de fase aguda, y es responsable de la respuesta vascular y la inmunomodulación relacionada con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). Dentro de las 2 a 4 horas de la infección bacteriana, es sintetizada por los hepatocitos y los monocitos, que se eleva en las próximas 6 a 8 horas y su nivel se mantiene durante las próximas 24 horas, tiene 24 – 30 horas de vida media. Sus niveles son independientes de la edad gestacional. Muestra 92% de sensibilidad y 97% de especificidad, con 94% y 96% como valores predictivos positivos y negativos, respectivamente. Los niveles de PCT aumentan falsamente en condiciones no infecciosas como asfixia al nacer, hipoxemia neonatal y hemorragia intracraneal[27].

2.3.6.3.3. Relación PCT – PCR. Varios estudios han reportado la utilidad de la PCT como un biomarcador potencial para infecciones bacterianas en neonatos. Sin embargo, es difícil incluso con varios biomarcadores de infección distinguir la sepsis clínicamente sospechada y la sepsis comprobada por hemocultivo en los entornos clínicos. Esa es la razón por la cual varios autores recomendaron usar PCT con otros biomarcadores como la PCR. Recientemente se realizó un estudio para evaluar el rendimiento de la relación PCT/PCR en la sepsis neonatal y se comparó con la PCR y la PCT como marcadores únicos,

cuyos resultados mostraron que la relación PCT/PCR mostró un área bajo la curva más alta en comparación con PCR y PCT en la discriminación de sepsis comprobada y sospecha de sepsis, aunque no hubo diferencia estadística. Aunque no se obtuvo un área bajo la curva satisfactoria y la especificidad de la relación PCT/PCR, este marcador de combinación parece ser un marcador potencial para el diagnóstico de enfermedades infecciosas neonatales[28]. En un metaanálisis realizado en 2018 se concluyó que la combinación de PCT y PCR mejora la precisión del diagnóstico de sepsis neonatal. Sin embargo, se requieren más estudios para confirmar estos hallazgos[29].

2.3.6.3.4. Antígenos de la superficie celular. Los antígenos de la superficie celular como CD32, CD11b (especificidad 100% y sensibilidad 100%), CD64 (especificidad 83% y sensibilidad 82%), CD 14, CD16, sCD163 y CD69 se usan como biomarcadores. CD64 es un receptor Fc de alta afinidad para la inmunoglobulina G, que mejora su expresión en respuesta a la infección. CD64 en combinación con IL6 o PCR tienen una mayor sensibilidad de diagnóstico. CD14 está asociado en la señalización de endotoxinas bacterianas y se presenta como un antígeno de superficie en las células inflamatorias. El CD163 soluble ayuda a eliminar la hemoglobina libre circulante para reducir los resultados del daño oxidativo mediado por la hemólisis. Los patógenos que causan LOS inician la expresión de los receptores de la superficie celular[27].

2.3.6.3.5. Otros biomarcadores. Otros biomarcadores recientes de interés son suPAR, angiopoyetinas, pentraxina 3 (PTX3) y sTREM – 1 (especificidad 97% y sensibilidad 78%). PTX 3 es una medida indicativa del shock meningocócico pediátrico. Las angiopoyetinas se utilizan para detectar la respuesta hacia la terapia de la sepsis neonatal. suPAR cumple la función en el diagnóstico de infección y la respuesta a la terapia. sTREM – 1 se usa para detectar la gravedad de la sepsis[27]. PTX3 podría usarse como un marcador confiable de sepsis neonatal con alta sensibilidad y especificidad. El valor de PTX3 superior a 5.6 μg/L debería aumentar la sospecha de sepsis y podría ser un biomarcador útil para predecir el resultado de la sepsis[30].

2.3.7. Tratamiento.

2.3.7.1. **Tratamiento empírico.** En general, la terapia empírica debe guiarse por los patrones de resistencia a los antimicrobianos de los aislamientos bacterianos comúnmente detectados en la unidad de cuidados intensivos neonatales o en entornos comunitarios. Las infecciones por bacilos gramnegativos productores de β – lactamasa de espectro extendido (BLEE) requieren tratamiento con carbapenems, como meropenem. El tratamiento con piperacilina – tazobactam y ampicilina – sulbactam se usa cada vez más entre los recién nacidos ingresados en el hospital en la UCIN; sin embargo, la penetración de tazobactam en el SNC no es confiable y no debe usarse para el tratamiento de la meningitis. Sin embargo, el inhibidor de la β – lactamasa sulbactam, cuando se combina con ampicilina, parece alcanzar altas concentraciones en el LCR. Las infecciones asociadas a la atención médica adquiridas en una UCIN tienen más probabilidades de ser causadas por SCoN, y con menos frecuencia debido a *S. aureus* y bacterias Gramnegativas. Con la mejora en las técnicas de hemocultivo que proporcionan resultados de cultivo en tiempo real, se puede iniciar una terapia empírica estrecha con un antibiótico antiestafilocócico β – lactámico como la nafcilina combinada con un aminoglucósido, en lactantes no colonizados con *Staphylococcus aureus* meticilinoresistente (SAMR) y alterada si la recuperación del patógeno sugiere una cobertura antimicrobiana alternativa. Se ha demostrado que dicha estrategia reduce el uso de vancomicina en la UCIN. Las infecciones por hongos, como la candidiasis, la aspergilosis y la zigomicosis, deben tratarse de manera agresiva cuando se sospecha y diagnostica. La terapia antimicótica empírica con desoxicolato de anfotericina puede considerarse en lactantes de alto riesgo con factores de riesgo de candidiasis invasiva[1].

2.3.7.2. **Tratamiento dirigido.** Dado que la mayoría, de los aislamientos de estafilococos coagulasa negativos son resistentes a los fármacos β – lactámicos, incluidas las penicilinas resistentes a la penicilinasa, la vancomicina sigue siendo el fármaco de elección para infecciones comprobadas. El Linezolid y la daptomicina son terapias alternativas que deben reservarse para el fracaso del tratamiento o la resistencia a los medicamentos de primera línea. Para las bacterias entéricas gramnegativas, la ampicilina (si es susceptible) o un aminoglucósido es suficiente para el tratamiento. Sin embargo, si se sospecha o confirma la meningitis, se debe usar una cefalosporina de tercera o cuarta generación (Cefotaxima, Ceftazidima o Cefepima si se necesita cobertura de *Pseudomonas spp*) o un agente Carbapenem (Meropenem). Las infecciones invasivas debidas a *Enterobacteriaceae spp* que producen BLEE se tratan mejor con un tratamiento con Carbapenem, aunque podría considerarse el uso de

Cefepima. En infecciones causadas por *Enterobacteriaceae spp*, productora de carbapenemasas, puede ser necesario un régimen que contenga Carbapenem con colistina o dosis altas de Tigeciclina o un aminoglucósido. La clindamicina, ampicilina – sulbactam o metronidazol son apropiados para las infecciones anaerobias. Los enterococos resistentes a la vancomicina y *S. aureus* sensible a la vancomicina son patógenos emergentes resultantes del uso generalizado de la vancomicina. Aunque la vancomicina se usa con frecuencia en las unidades neonatales donde el SAMR es endémico, su uso se puede reducir limitando la terapia empírica a los recién nacidos con infección grave posiblemente debido a SCoN o SAMR, y al suspender la terapia después de 48 horas cuando los resultados del cultivo de sangre son estériles. El desoxicolato de anfotericina sigue siendo el tratamiento de elección para la candidiasis invasiva cuando se considera la meningitis; La anfotericina liposómica o una equinocandina (Caspofungina o Micafungina) son opciones para la candidiasis hepática o esplénica. El fluconazol podría ser una terapia efectiva para organismos susceptibles. Los resultados exitosos del tratamiento dependen de la condición subyacente del RN, la duración de los cultivos positivos, la extensión de la enfermedad y la capacidad de eliminar la fuente, si la infección está asociada con el acceso al catéter venoso central[1].

2.3.7.3. **Duración del tratamiento.** La duración exacta de la terapia antimicrobiana tiene evidencia de apoyo insuficiente; sin embargo, como mínimo, los antibióticos deben continuarse hasta que los cultivos estén estériles y haya una recuperación clínica. Esto generalmente se traduce en un mínimo de 7 días para las infecciones del torrente sanguíneo, 14 días para la meningitis grampositiva y 21 días para la meningitis gramnegativa[1].

2.3.8. Prevención.

Dado que el tratamiento de la sepsis no siempre protege a los bebés del riesgo de trastornos del desarrollo neurológico a largo plazo, la mejor estrategia es prevenir en lugar de tratar la LOS. Hasta ahora, el cumplimiento de los protocolos de control de infecciones sigue siendo la piedra angular de la prevención de LOS. Al implementar paquetes de estrategias basadas en la evidencia, higiene de manos, precauciones de barrera completa, antisépticos de la piel con clorhexidina al 2%, evitar la ruta femoral y la pronta extracción de catéteres innecesarios, combinados con apoyo cultural y conductual. la iniciativa Matching Michigan resultó en una notable disminución del 47.3% en la tasa de infecciones del torrente sanguíneo de los catéteres venosos centrales en 19 UCI pediátricas en Inglaterra.29 También se demostró que los paquetes de atención de catéteres estandarizados utilizados entre 24 UCIN de Ohio eran efectivos al reducir el 20%

de LOS. Debido a que casi un tercio de LOS no se asociaron con catéteres intravasculares, la mejora puede requerir otras medidas preventivas, como el uso de esteroides prenatales, reducción de la ventilación mecánica asistida, aplicación temprana de presión positiva continua en las vías respiratorias, administración temprana de surfactante y estrategias de alimentación óptimas[23]. Existe alguna evidencia de que, aunque la profilaxis AIP no previene la sepsis de inicio tardío, retrasa el inicio y reduce la gravedad de la infección tardía[22].

Otras estrategias profilácticas incluyeron la lactancia materna, la prevención de infecciones asociadas a la atención médica, la administración de lactoferrina, anticuerpos monoclonales antiestofilocócicos, inmunoglobulina, factores estimuladores de colonias de granulocitos y macrófagos, probióticos y fluconazol (en caso de infecciones por Candida)[6].

2.3.8.1. **Probióticos.** Los probióticos, definidos como microorganismos vivos que confieren beneficios para la salud del huésped a través de una interacción con la microbiota intestinal y la función inmune cuando se administran en dosis adecuadas, se han propuesto como herramientas potenciales para prevenir ECN y LOS. Los metanálisis actualizados confirman los beneficios de los probióticos para reducir el riesgo de ECN, el tiempo para lograr una alimentación enteral completa y el riesgo de LOS en los recién nacidos prematuros. Sin embargo, la mayoría de estos metanálisis no exploran el papel de los probióticos con mayor detalle, y no proporcionan recomendaciones específicas sobre qué cepa o mezcla de cepas probióticas deben usarse, y qué población se beneficiaría más con el uso de probióticos. Varios datos sugieren que el impacto del tipo de alimentación sobre el resultado clínico en los recién nacidos prematuros es probable que sea relevante: se ha demostrado previamente que la alimentación con leche humana (LH), per se, está asociada con una reducción del riesgo de desarrollar LOS y con un tiempo más corto para lograr la alimentación enteral completa en lactantes con MBPN. Además, el uso de probióticos en lactantes alimentados con HM, pero no en alimentados con fórmula, parece estar relacionado con un menor riesgo de ECN y un logro anterior de la alimentación enteral completa. Es plausible que el efecto de los probióticos en los resultados clínicos pueda estar mediado por las propiedades de la LH; en realidad, varios componentes de la LH, incluidos los prebióticos, los factores de crecimiento, los factores inmunológicos y las bacterias probióticas, pueden impulsar el establecimiento de una microbiota intestinal beneficiosa. Además, y la LH puede constituir el suelo ideal para los probióticos exógenos y promover una diafonía más efectiva entre los probióticos, la microbiota intestinal y el sistema inmune en desarrollo. Según los resultados de un metanálisis realizado en 2017, la suplementación con

probióticos reduce el riesgo de LOS en los recién nacidos prematuros alimentados exclusivamente con LH. Una dieta con LH exclusiva debería ser el estándar de oro para todos los bebés prematuros con MBPN[31].

2.4. COMPLICACIONES DE LA SEPSIS NEONATAL.

La sepsis neonatal sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo debido a la falta de estrategias preventivas y terapéuticas adecuadas en entornos de bajos ingresos y debido a la mayor supervivencia de recién nacidos prematuros y de bajo peso con estadías prolongadas en UCIN[6]. Los RN que sufren sepsis neonatal enfrentan un mayor riesgo de muerte prematura y alteraciones neurológicas[5]. En términos de producción de toxinas, los SCoN no son tan virulentos como las bacterias y hongos gramnegativos, lo que explica en parte la tasa más baja de complicaciones infecciosas a corto plazo, así como la mortalidad asociada con la sepsis por SCoN. Sin embargo, el riesgo de secuelas de neurodesarrollo, como el deterioro cognitivo y psicomotor, la parálisis cerebral y el deterioro de la visión eran independientes del tipo de patógeno, lo que indica que los SCoN son capaces de ejercer un efecto perjudicial a largo plazo en el huésped, particularmente en los bebés más inmaduros con un peso corporal <1000 gramos[23]. Aunque las infecciones del torrente sanguíneo debidas a SCoN en los RNPT se asocian con una morbilidad sustancial a corto plazo, así como con un deterioro del desarrollo neurológico a largo plazo, no se asocian con una mayor mortalidad[1]. Existen complicaciones a corto y largo plazo (Figura 3)[5].

CAPITULO 3

MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Clasificación.

Es un estudio original.

3.2. Tipo de investigación.

Observacional.

3.3. Características.

Descriptivo, prospectivo y longitudinal.

3.4. Lugar de realización.

Hospital Infantil de México, Dr. Federico Gómez, Instituto Nacional de Salud.

3.5. Población estudiada.

Recién nacidos ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Infantil de México Federico Gómez, con diagnóstico de sepsis neonatal (temprana o tardía) en el periodo de noviembre de 2019 a abril de 2020.

3.5.1. Tamaño de la muestra.

Para este trabajo no se calculó, debido a que se analizaron todos los pacientes que ingresaron a la UCIN durante el periodo comprendido del 1 de noviembre de 2019 al 30 de abril de 2020.

3.6. Cálculo de tamaño de muestra.

Para este trabajo no se calculó.

3.7. Selección de participantes.

Se incluyeron a todos los recién nacidos ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Infantil de México Federico Gómez, con

diagnóstico de sepsis neonatal (temprana o tardía) en el periodo del 1 de noviembre de 2019 al 30 de abril de 2020.

3.7.1. Criterios de inclusión.

- Recién nacidos ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital infantil de México de 0 a 28 días de vida.
- Diagnóstico de sepsis neonatal (temprana o tardía).

3.7.2. Criterios de exclusión.

- Pacientes mayores de 28 días de vida.
- Pacientes que no tenían diagnóstico de sepsis neonatal (temprana o tardía).

3.7.3. Criterios de eliminación.

- Expediente incompleto.

3.8. Variables estudiadas (Tabla 4).

Variables independientes.				
Variable	**Conceptualización**	**Dimensiones**	**Operacionalización**	**Indicadores**
Sexo	Según sexo biológico	Femenino Masculino	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Edad gestacional	Según edad gestacional calculada al nacimiento	≤28 SDG 28.1 – 32 SDG 32.1 – 36.6 SDG ≥37 SDG	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Rango Porcentaje
Vía de nacimiento	Según la vía por la cual se presentó el nacimiento	Parto Cesárea	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Peso al nacimiento	Según el peso en gramos que se haya presentado al momento del nacimiento	≥1000 gramos 1001 – 1500 gramos 1501 – 2500 gramos 2501 - 4000 gramos ≥4001 gramos	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Rango Porcentaje
RPM > 18 horas	Según si se presentó ruptura prematura de	SI	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa

	membranas por más de 18 horas previas al nacimiento	NO		Porcentaje
APGAR 1 minuto	Según la calificación APGAR obtenida al primer minuto de vida	0 – 10	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Media Desviación estándar Porcentaje
APGAR 5 minutos	Según la calificación APGAR obtenida al quinto minuto de vida	0 – 10	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Media Desviación estándar Porcentaje
Necesidad de soporte ventilatorio durante la reanimación neonatal	Según la necesidad de recibir apoyo ventilatorio durante la reanimación neonatal	SI NO	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Catéter umbilical venoso	Según la colocación de catéter umbilical venoso	SI NO	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Catéter umbilical arterial	Según la colocación de catéter umbilical arterial	SI NO	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
PICC	Según la colocación de catéter central de inserción periférica	SI NO	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
CVC	Según la colocación de catéter venoso central	SI NO	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Edad de la madre	Según la edad cumplida en años	≤15 16 – 20 21 – 25 26 – 30 31 – 35	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Media desviación estándar Porcentaje

		≥35		
> 5 consultas de control prenatal	Según número de consultas recibidas	SI NO	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Corioamnionitis materna	Según la presentacion del diagnóstico al momento del nacimiento	SI NO	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Infección urinaria materna	Según el diagnostico al momento del nacimiento	SI NO	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Fiebre materna	Según la presencia de fiebre al momento del nacimiento	SI NO	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Alimentación con leche materna exclusiva	Según la alimentación recibida	SI NO	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Alimentación con formula exclusiva	Según la alimentación recibida	SI NO	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Alimentación combinada	Según la alimentación recibida	SI NO	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Alimentación con leche humana pasteurizada	Según la alimentación recibida	SI NO	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Uso de NPT	Según el uso de nutrición parenteral total	SI NO	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Días NPT	Según los días de uso de nutrición parenteral total	0 – 10 11 – 20 21 – 30 ≥30	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje Media Desviación estándar
Cultivo materno SGB	Según la presencia de toma de cultivo	SI NO	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Días de vida al	Según los días	0 – 7	Obtenido a través	Frecuencia

diagnóstico	cumplidos al momento del diagnostico	7 – 28	del archivo clínico	relativa Porcentaje
Hipotonía	Según la presencia del signo.	SI NO	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Irritabilidad	Según la presencia del signo.	SI NO	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Letargia	Según la presencia del signo.	SI NO	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Convulsiones	Según la presencia del signo.	SI NO	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Exploración neurológica irregular	Según la presencia de alteraciones en la exploración neurológica.	SI NO	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Palidez	Según la presencia del signo.	SI NO	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Bradicardia	Según la presencia de frecuencia cardiaca por debajo de percentiles normales.	SI NO	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Taquicardia	Según la presencia de frecuencia cardiaca por arriba de percentiles normales.	SI NO	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Hipotensión	Según la presencia de tensión arterial sistólica por debajo de percentil 5.	SI NO	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Apnea	Según la presencia de pausa respiratoria por más de 15 a 20 segundos acompañada de bradicardia y desaturación.	SI NO	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Cianosis	Según la presencia del signo.	SI NO	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Dificultad respiratoria	Según la presencia de aleteo nasal, tiraje	SI	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa

	intercostal, retracción esternal disociación toracoabdominal y/o quejido respiratorio	NO		Porcentaje
Insuficiencia respiratoria	Según la necesidad de asistencia ventilatoria.	SI NO	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Distensión abdominal	Según aumento de perímetro abdominal basal.	SI NO	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Vómito	Según la presencia del signo.	SI NO	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Ictericia	Según la presencia del signo.	SI NO	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Intolerancia a la alimentación	Según la presencia de signos clínicos que imposibiliten la alimentación por vía enteral.	SI NO	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Hipoglicemia	Según la presencia de glucosa capilar o central <45 mg/dL en la primer semana de vida o < de 70 mg/dL después de la semana de vida.	SI NO	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Oliguria	Según la presencia de gasto urinario <1 ml/kg/hora después de las primeras 24 horas de vida o menor a 0.5 ml/kg/hora durante más de 6 horas.	SI NO	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Fiebre	Según la presencia de temperatura corporal superior a 38°C.	SI NO	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Distermia	Según alteraciones en la termorregulación sin presentar fiebre.	SI NO	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Leucocitos	Según el recuento de leucocitos en biometría hemática.	≤5,000/ml 5,001 – 10,000/ml	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje

		10,001 – 15,000/ml 15,001 – 20,000/ml ≥20,000/ml		
Linfocitos	Según el recuento de linfocitos en biometría hemática.	≤1,500ml 1,501– 5,000/ml 5,001 – 10,000/ml ≥10,001/ml	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Neutrófilos	Según el recuento de neutrófilos en biometría hemática.	≤1,000/ml 1,001 – 5,000/ml 5,001 – 10,000/ml ≥10,001/ml	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Bandas	Según el recuento de neutrófilos inmaduros en biometría hemática.	≤1,000/mm^3 1,001 – 1,500/mm^3 ≥1,501/mm^3	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
IBN	Según la relación de neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales reportada en la biometría hemática.	0 – 0.19 0.20 – 0.29 ≥0.30	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Plaquetas	Según el recuento de plaquetas en biometría hemática.	≤50,000/ml 50,001 – 100,000/ml 100,001 – 150,000/ml ≥150,000/ml	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Hemoglobina	Según el recuento de hemoglobina en biometría hemática.	≤7 gr/dL 7.1 – 10 gr/dL 10.1 – 15 gr/dL ≥15.1 gr/dL	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
PCR	Según la determinación de proteína C reactiva sérica.	≤0.5 mg/L 0.6 – 10 mg/L ≥10 mg/L	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
PCT	Según la determinación de procalcitonina sérica.	≤0.1 ng/ml 0.11 – 0.5 ng/ml	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje

		≥0.5 ng/ml		
Hemocultivo	Según la toma de cultivo de sangre.	SI NO	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Cultivo de LCR	Según la toma de cultivo de líquido cefalorraquídeo.	SI NO	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Urocultivo	Según la toma de cultivo de orina.	SI NO	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Cultivo de secreción bronquial	Según la toma de cultivo de secreción bronquial.	SI NO	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Duración de tratamiento	Según la duración del tratamiento antimicrobiano.	≤3 días 4 – 6 días 7 – 13 días 14 – 21 días ≥21 días	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Antibióticos empleados	Según los antimicrobianos empleados en el tratamiento.	β – lactámicos Cefalosporinas de 3ª generación Cefalosporinas 4ª generación Carbapenémicos Aminoglucósidos Vancomicina Antifúngicos	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Dias de estancia hospitalaria	Según los días de estancia hospitalaria en la UCIN.	≤7 días 8 – 14 días 15 – 29 días ≥30 días	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Muerte	Según la presencia de fallecimiento.	SI NO	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje

Variables Dependientes				
Sepsis Neonatal de inicio temprano	Cumple criterios clínicos, laboratorio y/o microbiológicos que sustenten el diagnóstico de sepsis neonatal de inicio temprano	SI NO	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje
Sepsis Neonatal de inicio tardío	Cumple criterios clínicos, laboratorio y/o microbiológicos que sustenten el diagnóstico de sepsis neonatal de inicio tardío	SI NO	Obtenido a través del archivo clínico	Frecuencia relativa Porcentaje

3.9. Procedimiento.

3.9.1. Recursos físicos (Tabla 5).

Nombre	Cargo
Dra. Selene Crispín López	Residente de segundo año de la especialidad de Neonatología. Elaborador del protocolo.
Dr. Raúl Villegas Silva	Neonatólogo Jefe de Servicio de Neonatología Asesor del proyecto

3.9.2. Recursos materiales.

El Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez cuenta con el equipo y material necesario, la revisión de expedientes se centró en el área de revisión de archivos y expedientes clínicos.

A. Electrónicos (Tabla 6).

Material	Cantidad	Precio	Total
Computadora portátil con	1	$8500.00	$8500.00

procesador Windows 10			
Software Office 365	1	$1749.00	$1749.00
Impresora compatible	1	$3400.00	$3400.00
Botella de tinta amarillo	2	$149.00	$298.00
Botella de tinta magenta	2	$149.00	$298.00
Botella de tinta cyan	2	$149.00	$298.00
Botella de tinta negra	3	$149.00	$447.00

B. Material de oficina (Tabla 7).

Material	Cantidad	Precio	Total
Hojas de maquina tamaño carta blancas	500	$0.50	$250.00
Plumas	5	$5.00	$25.00
Memoria USB 32 GB	1	$159.00	$159.00
Engargolado	1	$150.00	$150.00

Total	**$15,574.00**

3.9.3. Recursos financieros.

En este trabajo los gastos fueron cubiertos en su totalidad por el investigador. Para la institución no genero ningún gasto.

3.9.4. Factibilidad.

El estudio es factible ya que el servicio de neonatología de la institución cuenta con el volumen de archivos suficiente, tanto en el archivo interno como de expedientes clínicos, los cuales cumplen con las características necesarias para la realización del presente estudio.

3.9.5. Limitaciones.

Al tratarse la UCIN del HIMFG de un centro de referencia de tercer nivel, la gravedad de los pacientes que se reciben podría incrementar el riesgo para desarrollar sepsis neonatal. El tiempo de colección de los pacientes, que fue de seis meses, pudiendo presentarse eventos estacionales, brotes y otros fenómenos no controlados que modifiquen los patrones de presentacion, frecuencia de la sepsis.

3.9.6. Difusión.

Este trabajo ayudara para obtener el grado de especialista en Neonatología.

3.10. Análisis estadístico.

Los datos fueron obtenidos de los expedientes clínicos almacenados en el archivo clínico del Hospital Infantil de México. En la obtención de la incidencia de la enfermedad, se analizaron diferentes grupos de pacientes, definidos de acuerdo con la presencia o ausencia de variables. Los datos se ingresaron en Excel (Microsoft Office 365) y se analizaron usando SPSS Statistics para Windows (IBM). La diferencia de distribución de las variables categóricas se evaluó mediante la prueba de chi cuadrada de Mantel – Haenzel o la prueba exacta de Fisher según la necesidad de los problemas. Para comparar puntaje entre grupos se usó la prueba *t*. En todos los casos los valores de P de <0.05 se consideraron estadísticamente significativos.

3.11. Consideraciones éticas.

De acuerdo con la ley interna para proyectos de investigación del Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez, Instituto Nacional de Salud.

El presente trabajo de investigación se realizó con estricto apego a la ley general de salud de los Estados Unidos Mexicanos en su Título Quinto: Investigación para la Salud (Capitulo Único), tomando en cuenta los artículos 100 y 101. Y de acuerdo con lo establecido en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; Artículo 4to, publicado en el Diario Oficial de la Federación, el día 6 de abril de 1990 y a la declaración de Helsinki (1964) y sus modificaciones en Tokio (1995), Venecia (1983) y Hong Kong (1989). Citaré solo un apartado el cual resalta que el propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones actuales deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

3.11.1. Definición del riesgo.

Es un estudio sin riesgo.

3.11.2. Declaración de conflicto de interés.

El presente trabajo se realizó y se presenta sin conflicto de intereses.

CAPITULO 4

RESULTADOS

Este fue un estudio prospectivo de los registros hospitalarios del 1 de noviembre de 2019 al 30 de abril de 2020. Entre los 124 recién nacidos ingresados a la UCIN del Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez en este periodo, se diagnosticaron 56 episodios de sepsis (45.1%). De los 56 casos, 26 (46.4%) corresponde a sepsis neonatal de inicio temprano y los restantes 30 (53.6%) corresponden a sepsis neonatal de inicio tardío.

En este instituto se reciben pacientes provenientes de instituciones públicas y privadas donde la realización de cultivo para la detección de SGB no se realiza de manera rutinaria, entre los pacientes incluidos en este estudio con diagnóstico de sepsis neonatal solamente se realizó en 2 casos (3.6%).

Para este estudio el antecedente de necesidad de soporte ventilatorio durante la reanimación neonatal, la colocación de catéter central de inserción periférica, antecedente de infección urinaria materna y el uso de NPT parecen estar relacionados con la presencia de sepsis, sin embargo, los factores de riesgo estudiados no fueron estadísticamente significativos (Tabla 8).

Tabla 8.
Factores de riesgo en pacientes con sepsis neonatal, noviembre 2019 – abril 2020, UCIN HIMFG.

Parámetro clínico	Total n = 56 (%)	Sepsis Temprana n = 26 (%)	Sepsis Tardía n = 30 (%)	*P*
Sexo				
Masculino	35 (62.5)	15 (57.7)	20 (66.6)	0.489
Femenino	21 (37.5)	11 (42.3)	10 (33.3)	
Vía de nacimiento				
Parto	21 (37.5)	10 (38.4)	11 (36.6)	0.890
Cesárea	35 (62.5)	16 (61.5)	19 (63.3)	
Edad gestacional (semanas)				
Prematuro extremo <28	12 (21.4)	5 (19.2)	7 (23.3)	
Prematuro 28.1 – 32	11 (19.6)	4 (15.4)	7 (23.3)	0.818
Prematuro tardío 32.1 – 36.6	16 (28.6)	8 (30.8)	8 (26.7)	
Término $\geq$ 37	17 (30.4)	9 (34.6)	8 (26.7)	
Peso al nacer (gramos)				
<1000	8 (14.3)	3 (11.5)	5 (16.7)	
1001 – 1500	15 (26.8)	6 (23.1)	9 (30)	0.778
1501 – 2500	20 (35.7)	11 (42.3)	9 (30)	
2501 – 4000	13 (23.2)	6 (23.1)	7 (23.3)	
Ruptura prematura de membranas >18 horas	4 (7.1)	3 (11.5)	1 (3.3)	0.234

APGAR 1 minuto	6 ± 2	6 ± 2	5 ± 2	0.300[t]
APGAR 5 minutos	7 ± 1	8 ± 1	7 ± 1	0.234[t]
Necesidad de soporte ventilatorio durante la reanimación neonatal	31 (55.3)	13 (50)	18 (60)	0.453
Catéter umbilical venoso	31 (55.3)	15 (57.7)	16 (53.3)	0.743
Catéter umbilical arterial	13 (23.2)	7 (26.9)	6 (20)	0.541
PICC	47 (83.9)	23 (88.5)	24 (80)	0.390
CVC	10 (17.8)	2 (7.7)	8 (26.7)	0.064
Edad de la madre	25 ± 7	25 ± 7	26 ± 7	0.611[t]
Recibir menos de 5 consultas de control prenatal	29 (51.8)	12 (46.2)	17 (56.7)	0.432
Corioamnionitis materna	5 (8.9)	3 (11.5)	2 (6.7)	0.524
Infección urinaria materna	44 (78.6)	21 (80.8)	23 (76.7)	0.709
Fiebre materna	5 (8.9)	3 (11.5)	2 (6.7)	0.524
Alimentación con leche materna exclusiva	17 (30.4)	6 (23.1)	11 (36.7)	0.270
Alimentación con formula exclusiva	16 (28.6)	7 (26.9)	9 (30)	0.799
Alimentación combinada (leche materna + formula)	18 (32.2)	9 (34.6)	9 (30)	0.712
Alimentación con leche humana pasteurizada	8 (14.3)	3 (11.5)	5 (16.7)	0.584
NPT	46 (82.2)	23 (88.5)	23 (76.7)	0.250
Días NPT (Min 0 – Max 67)	14 ± 17	15 ± 18	14 ± 17	0.518[t]

PICC = Catéter central de inserción periférica CVC = Catéter venoso central NPT = Nutrición parenteral total
t = prueba t *P = < 0.05 representa diferencia significativa entre los grupos sepsis temprana y sepsis tardía

La palidez (57.7%), la taquicardia (65.4%) y la dificultad respiratoria (57.7%) fueron las manifestaciones clínicas más comunes de sepsis neonatal de inicio temprano según los resultados. En contraste, la fiebre (86.7%), la taquicardia (83.3%) y la palidez (63.3%) ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de sepsis neonatal de inicio tardío. Estos síntomas clínicos podrían ser útiles para hacer un diagnóstico temprano más preciso y reducir la carga de la enfermedad causada por un diagnóstico erróneo y un diagnóstico tardío. La hipotensión, vómito, intolerancia a la alimentación y fiebre fueron estadísticamente significativas entre ambos grupos. Otros parámetros clínicos también fueron analizados, pero no parecen mostrar diferencias significativas (Tabla 9).

Tabla 9.
Síntomas clínicos que acompañan el diagnostico en pacientes con sepsis neonatal de inicio temprano y de inicio tardío, noviembre 2019 – abril 2020, UCIN HIMFG

Síntoma	Total n = 56 (%)	Sepsis Temprana n = 26 (%)	Sepsis Tardía n = 30 (%)	*P*
Hipotonía	13 (23.2)	6 (23.1)	7 (23.3)	0.982
Irritabilidad	7 (12.5)	1 (3.8)	6 (20)	0.068
Letargia	2 (3.6)	1 (3.8)	1 (3.3)	0.918
Convulsiones	2 (3.6)	0	2 (6.7)	0.180
Exploración neurológica irregular	13 (23.2)	6 (23.1)	7 (23.3)	0.982
Palidez	34 (60.7)	15 (57.7)	19 (63.3)	0.666
Bradicardia	6 (10.7)	4 (15.4)	2 (6.7)	0.293
Taquicardia	42 (75)	17 (65.4)	25 (83.3)	0.122
Hipotensión	18 (32.1)	4 (15.4)	14 (46.7)	0.012*
Apnea	18 (32.1)	7 (26.9)	11 (36.7)	0.436
Cianosis	23 (41.1)	12 (46.2)	11 (36.7)	0.472
Dificultad respiratoria	28 (50)	15 (57.7)	13 (43.3)	0.284
Insuficiencia respiratoria	24 (42.9)	13 (50)	11 (36.7)	0.315
Distensión abdominal	14 (25)	4 (15.4)	10 (33.3)	0.122
Vómito	17 (30.4)	3 (11.5)	14 (46.7)	0.004*
Ictericia	20 (35.7)	8 (30.8)	12 (40)	0.472
Intolerancia a la alimentación	13 (23.2)	3 (11.5)	10 (33.3)	0.050*
Hipoglicemia	14 (25)	4 (15.4)	10 (33.3)	0.122
Hiperglicemia	1 (1.8)	0	1 (3.8)	0.278
Oliguria	6 (10.7)	2 (7.7)	4 (13.3)	0.496
Fiebre	33 (58.9)	7 (26.9)	26 (86.7)	0.000*
Distermia	5 (8.9)	2 (7.7)	3 (10)	0.763

**P* = < 0.05 representa diferencia significativa entre los grupos sepsis temprana y sepsis tardía

Analizamos la proporción de casos con hemograma anormal en los grupos con sepsis neonatal de inicio temprano y tardío respectivamente, y encontramos que los recuentos anormales de leucocitos y neutrófilos inmaduros, así como concentraciones más altas de hemoglobina son más frecuentes en el grupo de sepsis neonatal de inicio temprano, mientras que los recuentos anormales de leucocitos y neutrófilos totales fueron más comunes en los pacientes con sepsis neonatal de inicio tardío. Otros parámetros no mostraron diferencias significativas. El porcentaje de pacientes que fueron valorados con reactantes de fase aguda (PCR y PCT) fue muy bajo con apenas el 26.8% y el 3.6% respectivamente (Tabla 10).

Tabla 10.

Parámetros hematológicos que acompañan el diagnostico en pacientes con sepsis neonatal de inicio temprano y de inicio tardío, noviembre 2019 – abril 2020, UCIN HIMFG

Parámetro	Total n = 56 (%)	Sepsis Temprana n = 26 (%)	Sepsis Tardía n = 30 (%)	*P*
Leucocitos				
≤ 5000	7 (12.5)	3 (11.5)	4 (13.3)	
5,001 – 15,000	17 (30.4)	10 (38.5)	7 (23.3)	0.668
15,001 – 25,000	19 (33.9)	8 (30.8)	11 (36.7)	
≥ 25,001	13 (23.2)	5 (19.2)	8 (26.7)	
Linfocitos				
≤ 1500	7 (12.5)	4 (15.4)	3 (10)	
1,501 – 5,000	32 (57.1)	15 (57.7)	17 (56.7)	0.915
5,001 – 10,000	12 (21.4)	5 (19.2)	7 (23.3)	
≥ 10,001	5 (9)	2 (7.7)	3 (10)	
Neutrófilos				
≤ 1,000	3 (5.3)	0	3 (10)	
1,001 – 5,000	10 (17.9)	6 (23.1)	4 (13.3)	0.219
5,001 – 10,000	23 (41.1)	9 (34.6)	14 (46.7)	
≥ 10,001	20 (35.7)	11 (42.3)	9 (30)	
Bandas				
0	16 (28.6)	8 (30.8)	8 (26.7)	
≤ 500	13 (23.2)	8 (30.8)	5 (16.7)	0.522
501 – 1500	14 (25)	5 (19.2)	9 (30)	
≥ 1501	13 (23.2)	5 (19.2)	8 (26.7)	
IBN				
0	16 (28.6)	8 (30.8)	8 (26.7)	
≤ 0.19	32 (57.1)	16 (61.5)	16 (53.3)	0.603
0.20 – 0.29	5 (8.9)	1 (3.8)	4 (13.3)	
≥ 0.30	3 (5.4)	1 (3.8)	2 (6.7)	
Plaquetas				
≤ 50,000	4 (7.1)	0	4 (13.3)	
50,001 – 100,000	2 (3.6)	2 (7.7)	0	0.100
100,001 – 150,000	8 (14.3)	3 (11.5)	5 (16.7)	
≥ 150,001	42 (75)	21 (80.8)	21 (70)	
Hemoglobina				
≤ 7.0	0	0	0	
7.1 – 10	3 (5.4)	0	3 (10)	0.016*
10.1 – 15	27 (48.2)	9 (34.6)	18 (60)	
≥ 15.1	26 (46.4)	17 (65.4)	9 (30)	
PCR				
≤ 0.5	5 (8.9)	1 (3.8)	4 (13.3)	0.880
0.6 – 10	6 (10.7)	2 (7.6)	4 (13.3)	
≥ 10.1	4 (7.1)	1 (3.8)	3 (10)	
PCT				
0.11 – 0.5	1 (1.8)	0	1 (3.3)	
≥ 0.51	1 (1.8)	0	1 (3.3)	

IBN = índice neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales PCR = proteína C reactiva PCT= procalcitonina

**P* = < 0.05 representa diferencia significativa entre los grupos sepsis temprana y sepsis tardía

De los 56 recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal clínica, 44 (78.5%) tuvieron cultivos negativos y 12 (21.5%) tuvieron cultivos positivos. De estos 2 (16.7%) corresponden a pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal de inicio temprano y 10 (83.3%) a sepsis neonatal de inicio tardío. En relación con las características clínicas que se relacionan con la posibilidad de presentar aislamiento de algún microorganismo en cultivos podemos observar que taquicardia (83.3%) y fiebre (75%) son los más frecuentes, sin embargo, distensión abdominal, vómito, intolerancia a la alimentación y oliguria son los más estadísticamente significativos entre ambos grupos (Tabla 11) (Figura 4).

Tabla 11.
Síntomas clínicos que acompañan el aislamiento de microorganismos en pacientes con sepsis neonatal, noviembre 2019 – abril 2020, UCIN HIMFG

Síntoma	Aislamiento positivo n = 12 (%)	Aislamiento Negativo n = 44 (%)	Riesgo Relativo (IC 95%)	*P*
Hipotonía	1 (8.3	12 (27.3)	1.240 (0.980 – 1.569)	0.168
Irritabilidad	2 (16.7)	5 (11.4)	0.897 (0.550 – 1.44)	0.622
Letargia	0	2 (4.5)	1.256 (1.097 – 1.464)	0.452
Convulsiones	1 (8.3)	1 (2.3)	0.628 (0.156 – 2.527)	0.316
Exploración neurológica irregular	2 (16.7)	11 (25)	1.103 (0.958 – 1.510)	0.544
Palidez	8 (66.7)	26 (59.1)	0.935 (0.713 – 1.226)	0.634
Bradicardia	1 (8.3)	5 (11.4)	1.068 (0.726 – 1.573)	0.764
Taquicardia	10 (83.3)	32 (72.7)	0.889 (0.677 – 1.167)	0.452
Hipotensión	5 (41.7)	13 (29.5)	0.885 (0.640 – 1.224)	0.425
Apnea	4 (33.3)	14 (31.8)	0.985 (0.732 – 1.325)	0.921
Cianosis	6 (50)	17 (38.6)	0.903 (0.675 – 1.209)	0.478
Dificultad respiratoria	6 (50)	22 (50)	1.000 (0.761 – 1.315)	1.000
Insuficiencia respiratoria	5 (41.7)	19 (43.2)	1.013 (0.770 – 1.334)	0.925
Distensión abdominal	6 (50)	8 (18.2)	0.667 (0.427 – 1.067)	0.024*
Vómito	7 (58.3)	10 (22.7)	0.675 (0.445 – 1.022)	0.017*
Ictericia	6 (50)	14 (31.8)	0.840 (0.609 – 1.159)	0.244
Intolerancia a la alimentación	7 (58.3)	6 (13.6)	0.522 (0.287 – 0.949)	0.001*
Hipoglicemia	3 (25)	11 (25)	1.000 (0.729 – 1.371)	1.000
Hiperglicemia	0	1 (2.3)	1.279 (1.112 – 1.471)	0.598
Oliguria	4 (25)	2 (6.8)	0.397 (0.127 – 1.238)	0.004*
Fiebre	9 (75)	24 (54.5)	0.836 (0.644 – 1.087)	0.202
Distermia	2 (16.7)	3 (6.8)	0.746 (0.360 – 1.546)	0.289

**P* = < 0.05 representa diferencia significativa entre los grupos. IC = Intervalo de confianza

Con relación a los factores de riesgo que pudieran favorecer el aislamiento en cultivos podemos señalar que en el grupo con aislamientos positivos tener madre infección urinaria (83.3%) fue el más frecuente, sin embargo, son el uso de NPT y la alimentación combinada (LH + Formula) los factores estadísticamente significativos (Tabla 12) (Figura 5).

Tabla 12.
Factores de riesgo en pacientes con sepsis neonatal con cultivo positivo, noviembre 2019 – abril 2020, UCIN HIMFG.

Parámetro clínico	Aislamiento positivo n = 12 (%)	Aislamiento Negativo n = 44 (%)	Riesgo Relativo (IC 95%)	*P*
Sexo				
Masculino	9 (75)	26 (59.1)	0.867 (0.667 – 1.126)	0.313
Femenino	3 (25)	18 (40.1)		
Vía de nacimiento				
Parto	4 (33.3)	17 (38.6)	1.049 (0.797 – 1.381)	0.737
Cesárea	8 (66.7)	27 (61.4)		
Edad gestacional (semanas)				
Prematuro extremo <28	4 (33.3)	8 (18.2)		
Prematuro 28.1 – 32	1 (8.3)	10 (22.7)		0.333
Prematuro tardío 32.1 – 36.6	2 (16.7)	14 (31.8)		
Término $\geq$ 37	5 (41.7)	12 (27.3)		
Peso al nacer (gramos)				
<1000	0	8 (18.2)		
1001 – 1500	5 (41.7)	10 (22.7)		0.065
1501 – 2500	2 (16.7)	18 (40.9)		
2501 – 4000	5 (41.7)	8 (18.2)		
Ruptura prematura de membranas >18 horas	1 (8.3)	3 (6.8)	0.951 (0.531 – 1.704)	0.857
APGAR 1 minuto	6 $\pm$ 2	6 $\pm$ 3		0.931[t]
APGAR 5 minutos	8 $\pm$ 1	8 $\pm$ 1		0.897[t]
Necesidad de soporte ventilatorio durante la reanimación neonatal	7 (58.3)	24 (54.5)	0.968 (0.737 – 1.272)	0.815
Catéter umbilical venoso	7 (58.3)	24 (54.5)	0.968 (0.737 – 1.272)	0.815
Catéter umbilical arterial	3 (25)	10 (22.7)	0.973 (0.696 – 1.360)	0.869
PICC	8 (66.7)	39 (88.6)	1.494 (0.821 – 2.718)	0.066
CVC	3 (25)	7 (15.9)	0.870 (0.566 – 1.338)	0.466
Edad de la madre	27 $\pm$ 8	25 $\pm$ 7		0.352[t]
Recibir menos de 5 consultas de control prenatal	5 (41.7)	24 (54.5)	0.895 (0.678 – 1.182)	0.429
Corioamnionitis materna	1 (8.3)	4 (9.1)	1.020 (0.643 – 1.618)	0.935
Infección urinaria materna	10 (83.3)	34 (77.3)	0.927 (0.687 – 1.251)	0.650
Fiebre materna	1 (8.3)	4 (9.1)	1.020 (0.643 – 1.618)	0.935

Alimentación con leche materna exclusiva	6 (50)	11 (25)	0.765 (0.525 – 1.113)	0.095
Alimentación con formula exclusiva	4 (33.3)	12 (27.3)	0.938 (0.679 – 1.294)	0.680
Alimentación combinada (leche materna + formula)	1 (8.3)	17 (38.6)	1.329 (1.054 – 1.676)	0.046*
Alimentación con leche humana pasteurizada	3 (25)	5 (11.4)	0.769 (0.442 – 1.338)	0.231
NPT	6 (50)	40 (90.9)	2.174 (1.009 – 4.682)	0.001*
Días NPT	10 ± 19	16 ± 17		0.280[t]

PICC = Catéter central de inserción periférica CVC = Catéter venoso central NPT = Nutrición parenteral total
t = prueba t IC = Intervalo de confianza *P = < 0.05 representa diferencia significativa entre los grupos.

Analizamos los factores de riesgo que pudieran estar relacionados con la sepsis neonatal probada por cultivo positivo y pudimos encontrar que para sepsis temprana ser un recién nacido a término con un peso adecuado al nacimiento y el antecedente de infección urinaria materna, sin embargo, los factores analizados no fueron estadísticamente significativos (Tabla 13).

Tabla 13.
Factores de riesgo en pacientes con sepsis neonatal de inicio temprano con cultivo positivo, noviembre 2019 – abril 2020, UCIN HIMFG.

Parámetro clínico	Aislamiento positivo n = 2 (%)	Aislamiento Negativo n = 24 (%)	Riesgo Relativo (IC 95%)	*P*
Sexo				
Masculino	1 (50)	14 (58.3)	1.027 (0.815 – 1.293)	0.819
Femenino	1 (50)	10 (41.7)		
Vía de nacimiento				
Parto	1 (50)	9 (37.5)	0.960 (0.753 – 1.223)	0.727
Cesárea	1 (50)	15 (62.5)		
Edad gestacional (semanas)				
Prematuro extremo <28	0	5 (20.8)		
Prematuro 28.1 – 32	0	4 (16.7)		0.252
Prematuro tardío 32.1 – 36.6	0	8 (33.3)		
Término ≥ 37	2 (100)	7 (29.2)		
Peso al nacer (gramos)				
<1000	0	3 (12.5)		
1001 – 1500	0	6 (25)		0.065
1501 – 2500	0	11 (45.8)		
2501 – 4000	2 (100)	4 (16.7)		
Ruptura prematura de membranas >18 horas	0	3 (12.5)	1.095 (0.965 – 1.242)	0.595
APGAR 1 minuto	8	6 ± 2		0.391[t]
APGAR 5 minutos	9	8 ± 1		0.315[t]

Necesidad de soporte ventilatorio durante la reanimación neonatal	1 (50)	12 (50)	1.000 (0.801 – 1.248)	1.000
Catéter umbilical venoso	1 (50)	14 (58.3)	1.027 (0.815 – 1.293)	0.819
Catéter umbilical arterial	0	7 (29.2)	1.118 (0.958 – 1.304)	0.372
PICC	1 (50)	22 (91.7)	1.435 (0.642 – 3.209)	0.076
CVC	0	2 (8.3)	1.091 (0.967 – 1.231)	0.671
Edad de la madre	24 ± 7	25 ± 7		0.826[t]
Recibir menos de 5 consultas de control prenatal	0	12 (50)	0.857 (0.692 – 1.062)	0.173
Corioamnionitis materna	0	3 (12.5)	1.095 (0.965 – 1.242)	0.595
Infección urinaria materna	2 (100)	19 (79.2)	0.905 (0.788 – 1.309)	0.473
Fiebre materna	0	3 (12.5)	1.095 (0.965 – 1.242)	0.595
Alimentación con leche materna exclusiva	0	6 (25)	1.111 (0.960 – 1.286)	0.420
Alimentación con formula exclusiva	0	7 (29.2)	1.118 (0.958 – 1.304)	0.372
Alimentación combinada (leche materna + formula)	1 (50)	8 (33.3)	0.944 (0.728 – 1.225)	0.634
Alimentación con leche humana pasteurizada	0	3 (12.5)	1.095 (0.965 – 1.242)	0.595
NPT	1	22	1.435 (0.642 – 3.209)	0.076
Días NPT	3 ± 4	15 ± 18		0.355[t]

PICC = Catéter central de inserción periférica CVC = Catéter venoso central NPT = Nutrición parenteral total
t = prueba t IC = Intervalo de confianza *P = < 0.05 representa diferencia significativa entre los grupos.

Con relación a la sepsis tardía el sexo masculino, cesárea como vía de nacimiento, el uso de PICC y el antecedente de infección urinaria materna fueron los más frecuentes, sin embargo, el uso de NPT y la alimentación combinada (LH + formula) son estadísticamente significativos (Tabla 14).

Tabla 14.
Factores de riesgo en pacientes con sepsis neonatal de inicio tardío con cultivo positivo, noviembre 2019 – abril 2020, UCIN HIMFG.

Parámetro clínico	Aislamiento positivo n = 10 (%)	Aislamiento Negativo n = 20 (%)	Riesgo Relativo (IC 95%)	*P*
Sexo				
Masculino	8 (80)	12 (60)	0.750 (0.467 – 1.204)	0.273
Femenino	2 (20)	8 (40)		
Vía de nacimiento				
Parto	3 (30)	8 (40)	1.152 (0.699 – 1.896)	0.592
Cesárea	7 (70)	12 (60)		

Edad gestacional (semanas)				
Prematuro extremo <28	4 (40)	3 (15)		
Prematuro 28.1 – 32	1 (10)	6 (30)		0.356
Prematuro tardío 32.1 – 36.6	2 (20)	6 (30)		
Término ≥ 37	3 (30)	5 (25)		
Peso al nacer (gramos)				
<1000	0	5 (25)		
1001 – 1500	5 (50)	4 (20)		0.152
1501 – 2500	2 (20)	7 (35)		
2501 – 4000	3 (30)	4 (20)		
Ruptura prematura de membranas >18 horas	1 (10)	0	3.222 (1.873 – 5.543)	0.150
APGAR 1 minuto	5 ± 2	5 ± 3		0.892[t]
APGAR 5 minutos	7 ± 1	7 ± 1		0.887[t]
Necesidad de soporte ventilatorio durante la reanimación neonatal	6 (60)	12 (60)	1.000 (0.597 – 1.676)	1.000
Catéter umbilical venoso	6 (60)	10 (50)	0.875 (0.529 – 1.448)	0.605
Catéter umbilical arterial	3 (30)	3 (15)	0.706 (0.305 – 1.636)	0.333
PICC	7 (70)	17 (85)	1.417 (0.611 – 3.283)	0.333
CVC	3 (30)	5 (25)	0.917 (0.499 – 1.648)	0.770
Edad de la madre	28 ± 8	25 ± 6		0.320[t]
Recibir menos de 5 consultas de control prenatal	5 (50)	12 (60)	0.872 (0.514 – 1.478)	0.602
Corioamnionitis materna	1 (10)	1 (5)	0.737 (0.180 – 3.016)	0.605
Infección urinaria materna	8 (80)	15 (75)	0.913 (0.524 – 1.591)	0.760
Fiebre materna	1 (10)	1 (5)	0.737 (0.180 – 3.016)	0.605
Alimentación con leche materna exclusiva	6 (60)	5 (25)	0.576 (0.289 – 1.145)	0.061
Alimentación con formula exclusiva	4 (40)	5 (25)	0.778 (0.409 – 1.481)	0.398
Alimentación combinada (leche materna + formula)	0	9 (45)	1.909 (1.270 – 2.870)	0.011*
Alimentación con leche humana pasteurizada	3 (30)	2 (10)	0.556 (0.185 – 1.671)	0.166
NPT	5 (50)	18 (90)	2.739 (0.833 – 9.012)	0.015*
Días NPT	11 ± 20	16 ± 15		0.478[t]

PICC = Catéter central de inserción periférica CVC = Catéter venoso central NPT = Nutrición parenteral total
t = prueba t IC = Intervalo de confianza *P = < 0.05 representa diferencia significativa entre los grupos.

Los microorganismos patógenos primarios de la sepsis neonatal en la UCIN del Hospital Infantil de México Federico Gómez fueron los bacilos gramnegativos que representan el 50% y 60% de los aislamientos para los pacientes con sepsis neonatal de inicio temprano e inicio tardío respectivamente. No se aislaron patógenos fúngicos. En todos los casos de

sepsis de inicio tardío donde fue aislada *Escherichia coli* se documentó producción de BLEE (Tabla 15).

Tabla 15.
Distribución de agentes etiológicos diagnostico en pacientes con sepsis neonatal de inicio temprano y de inicio tardío, noviembre 2019 – abril 2020, UCIN HIMFG

Microorganismos patógenos	Total n = 12 (%)	Sepsis Temprana n = 2 (%)	Sepsis Tardía n = 10 (%)
Bacterias Grampositivas			
Staphylococcus epidermidis	2 (16.75)	1 (50)	1 (10)
Staphylococcus aureus meticilinoresistente	1 (8.3)	0	1 (10)
Lactococcus lactis	1 (8.3)	0	1 (10)
Moraxella Catarrhalis	1 (8.3)	0	1 (10)
Bacterias Gramnegativas			
Enterobacter cloacae	2 (16.75)	0	2 (20)
Escherichia coli			
BLEE +	3 (25)	0	3 (30)
BLEE –	0	0	0
Klebsiella pneumoniae			
BLEE +	1 (8.3)	0	1 (10)
BLEE –	1 (8.3)	1 (50)	0

BLEE = Betalactamasas de espectro extendido

La duración de tratamiento para los pacientes diagnosticados con sepsis neonatal fue en promedio 7 $\pm$ 3 días, en específico para sepsis temprana 7 $\pm$ 2 días comparado con los 8 $\pm$ 3 días que recibieron tratamiento los pacientes con sepsis neonatal de inicio tardío. Los antimicrobianos empleados de acuerdo con el diagnóstico se describen en la Tabla 16.

Tabla 16.
Antibióticos empleados en pacientes con sepsis neonatal de inicio temprano y de inicio tardío, noviembre 2019 – abril 2020, UCIN HIMFG

Antibióticos empleados	Total n = 56	Sepsis Temprana n = 26	Sepsis Tardía n = 30
Ampicilina/Amikacina	25	24	1
Ampicilina/Amikacina/Metronidazol	2	2	0
Cefepima	3	0	3
Cefepima/Amikacina	7	0	7
Cefepima/Ampicilina	2	0	2
Cefepima/Vancomicina	4	0	4
Cefotaxima/Ampicilina	3	0	3

Clindamicina/Amikacina	1	0	1
Meropenem	4	0	4
Meropenem/Vancomicina	5	0	5

5 pacientes diagnosticados con sepsis neonatal de inicio temprano durante su tratamiento presentaron deterioro en el estado clínico que amerito revaloración y cambio en tratamiento antimicrobiano. Las características clínicas más frecuentes entre estos pacientes fueron hipotensión (80%), distensión abdominal (80%), vomito (80%), ictericia (80%) y fiebre (100%), siendo estadísticamente significativas. Los parámetros hematológicos que se presentaron en estos pacientes se resumen en la Tabla 17.

Tabla 17.
Síntomas y parámetros hematológicos que caracterizan el cuadro clínico de los pacientes con sepsis neonatal que ameritaron progresión de tratamiento, noviembre 2019 – abril 2020, UCIN HIMFG

Síntoma	Progresión de tratamiento n = 5 (%)	NO Progresión de tratamiento n = 51 (%)	*P*
Hipotonía	2 (25)	11 (21.6)	0.352
Irritabilidad	0	7 (13.7)	0.376
Letargia	0	2 (3.9)	0.652
Convulsiones	0	2 (3.9)	0.652
Exploración neurológica irregular	1 (20)	12 (23.5)	0.858
Palidez	3 (60)	31 (60.8)	0.973
Bradicardia	0	6 (11.8)	0.417
Taquicardia	5 (100)	37 (72.5)	0.176
Hipotensión	4 (80)	14 (27.5)	0.016*
Apnea	1 (20)	17 (33.3)	0.542
Cianosis	1 (20)	22 (43.1)	0.316
Dificultad respiratoria	1 (20)	27 (53)	0.160
Insuficiencia respiratoria	1 (20)	23 (45)	0.279
Distensión abdominal	4 (80)	10 (19.6)	0.003*
Vómito	4 (80)	13 (25.4)	0.011*
Ictericia	4 (80)	16 (31.3)	0.030*
Intolerancia a la alimentación	3 (60)	10 (19.6)	0.041*
Hipoglicemia	1 (20)	13 (25.4)	0.787
Hiperglicemia	0	1 (1.9)	0.752
Oliguria	0	6 (11.8)	0.417
Fiebre	5 (100)	28 (54.9)	0.050*
Distermia	0	5 (9.8)	0.463
Leucocitos $\leq$ 5000	1 (20)	6 (11.8)	0.451

5,001 – 15,000	0	17 (33.3)	
15,001 – 25,000	2 (40)	17 (33.3)	
≥ 25,001	2 (40)	11 (21.6)	
Linfocitos			
≤ 1500	0	7 (13.7)	
1,501 – 5,000	4 (80)	28 (54.9)	0.641
5,001 – 10,000	1 (20)	11 (21.6)	
≥ 10,001	0	5 (9.8)	
Neutrófilos			
≤ 1,000	0	3 (5.9)	
1,001 – 5,000	1 (20)	9 (17.6)	0.761
5,001 – 10,000	3 (60)	20 (39.2)	
≥ 10,001	1 (20)	19 (37.3)	
Bandas			
0	1 (20)	15 (29.4)	
≤ 500	0	13 (25.5)	0.462
501 – 1500	2 (40)	12 (23.5)	
≥ 1501	2 (40)	11 (21.6)	
IBN			
0	1 (20)	15 (29.4)	
0.01 – 0.19	3 (60)	29 (56.9)	0.418
0.20 – 0.29	0	5 (9.8)	
≥ 0.30	1 (20)	2 (3.9)	
Plaquetas			
≤ 50,000	0	4 (7.8)	
50,001 – 100,000	0	2 (3.9)	0.023*
100,001 – 150,000	3 (60)	5 (9.8)	
≥ 150,001	2 (40)	40 (78.5)	
Hemoglobina			
≤ 7.0	0	0	
7.1 – 10	1 (20)	2 (3.9)	0.204
10.1 – 15	3 (60)	24 (47)	
≥ 15.1	1 (20)	25 (49.1)	
Aislamiento positivo en cultivos	2 (40)	10 (19.6)	0.289

IBN = índice neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales. *P = < 0.05 representa diferencia significativa entre los grupos.

La estancia hospitalaria para los pacientes en este estudio fue en promedio 40 ± 34 días, con un mínimo de 2 días y un máximo de 141 días. En este estudio se presentaron 11 defunciones (19.6%), de las cuales 5 (45.5%) se debieron a sepsis neonatal de inicio temprano y 6 (54.5%) a sepsis neonatal de inicio tardío.

CAPITULO 5

DISCUSIÓN

El diagnóstico de sepsis neonatal es difícil porque los síntomas clínicos, particularmente en la etapa inicial, son difíciles de diferenciar de otras enfermedades neonatales. El cultivo de sangre y LCR se ha considerado como el estándar de oro para detectar la sepsis bacteriana. Sin embargo, en este estudio los cultivos positivos se obtuvieron en el 21.5% de los casos, que es más bajo comparado con otros estudios, por ejemplo, en un estudio realizado en China entre 2013 a 2017 la tasa general de cultivos positivos fue 28.26%[34]. En específico para sepsis temprana y tardía la tasa de aislamiento en este estudio fue 7.6% y 33.3% respectivamente, superior a la reportada en un estudio realizado en una UCIN privada en la Ciudad de México en 2015 que reportó una tasa de aislamiento de 1.8% para sepsis temprana y 30.6% para sepsis tardía, aunque podemos ver que la relación es similar, siendo mucho mayor la tasa de aislamiento para sepsis tardía. La poca frecuencia de aislamientos en la sepsis temprana es muy probable que se deba al uso de antimicrobianos en casi todos los pacientes que se reciben en la UCIN del HIMFG.

Por todo esto, para el diagnóstico y tratamiento tempranos y oportunos, es significativo continuar evaluando factores de riesgo, síntomas clínicos, diagnósticos acompañados, bacterias patógenas y susceptibilidad antimicrobiana de sepsis neonatal y eso hace que estimar la incidencia en este hospital sea complicado. Al investigar y analizar los factores de riesgo en el periodo perinatal, podemos diferenciar mejor el diagnostico de sepsis neonatal de inicio tardío y temprano. Ser un recién nacido a término con un peso adecuado al nacimiento y el antecedente de infección urinaria materna fueron más comunes entre los casos de sepsis de inicio temprano comprobados. En comparación, la mayoría de los recién nacidos con sepsis neonatal de inicio tardío se caracterizaron por ser del sexo masculino, nacimiento por vía abdominal, contar con antecedente de PICC, antecedente de infección urinaria materna y uso de NPT.

En un estudio realizado en China entre 2013 a 2017 el parto prematuro, el bajo peso al nacer, la ruptura prematura de la membrana y los neonatos contaminados con líquido amniótico fueron más comunes entre los casos de sepsis neonatal de inicio temprano comprobados, lo que resultó en una mayor tasa de soporte respiratorio y PICC, y una mayor duración de la hospitalización y el tratamiento con antibióticos mientras que, la mayoría de los recién nacidos con LONS se caracterizaron por el peso normal al nacer, el parto a término y una puntuación de Apgar más alta[34].

El factor de riesgo predictivo más fuerte que ha sido reportado para el desarrollo de sepsis neonatal de inicio temprano es la baja edad gestacional[36] sin embargo en nuestra investigación encontramos que la sepsis neonatal de inicio temprano fue más frecuente entre los recién nacido a término. Un estudio de recién nacidos con sepsis neonatal de

inicio temprano en el Reino Unido encontró que los factores de riesgo estaban presentes en el 78% de los casos, pero en casi la mitad (17 de 35) de los casos, el único predictor fue el parto prematuro[34]. El inicio temprano de la terapia antimicrobiana con frecuencia se retrasa porque los primeros síntomas clínicos de sepsis no son específicos. La palidez, la taquicardia y la dificultad respiratoria fueron las manifestaciones clínicas más comunes de sepsis neonatal de inicio temprano según los resultados.

En contraste, la fiebre, la taquicardia y la palidez ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de sepsis neonatal de inicio tardío. Estos síntomas clínicos podrían ser útiles para hacer un diagnóstico temprano más preciso y reducir la carga de la enfermedad causada por un diagnóstico erróneo y un diagnóstico tardío. En comparación con otro estudio que encontró que las manifestaciones clínicas en orden de frecuencia fueron ictericia neonatal, intolerancia alimentaria, hipotonía/actividades deficientes, fiebre y dificultad respiratoria[34]. En relación con las características clínicas que se relacionan con la posibilidad de presentar aislamiento de algún microorganismo en cultivos podemos observar que taquicardia y fiebre son los más frecuentes. Las diferencias que observamos se basaron en la suposición de que las infecciones de inicio precoz se transmitieron presumiblemente por vía perinatal de la madre y que las infecciones de inicio tardío se adquirieron postnatalmente de una fuente ambiental (hospitalaria), lo que resultó en diferencias de gravedad de los síntomas, distribución de patógenos y susceptibilidad a antibióticos. Por lo tanto, es necesario identificar las manifestaciones clínicas tempranas y reducir la tasa de infra diagnósticos y diagnósticos erróneos por los riesgos y complicaciones que implican para los pacientes. En la práctica clínica a menudo se utilizan diversas pruebas de laboratorio para respaldar el diagnóstico de sepsis. En este estudio encontramos que los recuentos anormales de leucocitos y neutrófilos inmaduros, así como concentraciones más altas de hemoglobina son más frecuentes en el grupo de sepsis neonatal de inicio temprano, mientras que los recuentos anormales de leucocitos y neutrófilos totales fueron más comunes en los pacientes con sepsis neonatal de inicio tardío. Comparado con otro estudio que reportó que los valores de PCT, recuentos de leucocitos y hemoglobina tienen más probabilidades de ser anormales en comparación con los recuentos de plaquetas y proteínas C – reactivas y se mostró que la proporción de recuentos anormales de neutrófilos y hemoglobina fue mayor en los pacientes con sepsis temprana, mientras que los recuentos de linfocitos, el valor de la PCR y los recuentos de plaquetas fueron más útiles para identificar los pacientes con sepsis tardía[34]. Los parámetros hematológicos solo pueden usarse como una herramienta complementaria para el diagnóstico. Se encontró que los microorganismos patógenos primarios de la sepsis neonatal fueron los bacilos gramnegativos para los pacientes con sepsis neonatal de inicio temprano e inicio tardío. En países desarrollados se describe como causa más frecuente de sepsis temprana *Streptococcus agalactiae* (SGB), mientras que en este estudio se aisló con mayor frecuencia *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, similar a lo reportado a otro estudio realizado en un hospital público en la

ciudad de Guadalajara, Jalisco, México que reportó a *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* como los gérmenes más frecuentemente aislados en los pacientes con diagnóstico de sepsis temprana[37].

En otro estudio realizado en un país con economía desarrollada se reportó que la infección grampositiva es más común que la infección por hongos y gram negativos siendo SCoN el principal patógeno gram positivo tanto para pacientes con sepsis neonatal temprana como tardía[34]. En un estudio realizado en un hospital de tercer nivel en Oman se reportó que los gram positivos fueron los agentes más frecuentemente aislados siendo SCoN el más frecuente[38]. Con el desarrollo de medicina perinatal y los avances tecnológicos y científicos en la neonatología la tasa de supervivencia del prematuro extremo y de muy bajo y extremadamente bajo peso al nacimiento es cada vez mayor, sin embargo, esto a condicionada a la necesidad de procedimientos invasivos, intubación orotraqueal prolongada y uso de dispositivos vasculares por tiempos prolongados que incrementan el riesgo de colonización por patógenos intrahospitalarios. En nuestro estudio no se aislaron agentes patógenos fúngicos, un estudio reciente reveló que *Candida spp*. fue responsable del 8 al 15% de las infecciones adquiridas en el hospital[34]. Nuestro estudio tiene varias limitaciones, fue un estudio descriptivo y por lo tanto no fue posible analizar mas a fondo la asociación de posibles factores de riesgo y al tratarse de una unidad de referencia la gravedad de los pacientes recibidos incrementa el riesgo de procesos infecciosos.

Otras limitaciones de gran importancia es que el diagnóstico de sepsis temprana es muy frecuente que se comente en los diagnósticos de envío de otras unidades, sin justificación y con uso de antimicrobianos en gran porcentaje que se reciben en el servicio, si poderse realizar antes los cultivos apropiados.

Los pacientes que se tratan en el servicio se pueden considerar de muy alto riesgo, ya que la mitad de los estudiados requieren de tratamiento quirúrgico, catéteres y uso de NPT. Existen factores por tanto que pueden estar enmascarados en su importancia, por la presencia de otras variables, será necesario el uso de técnicas estadísticas múltiples para diferenciarlos, por lo que se ampliará en otro estudio la muestra para poder tener más fuerza estadística. Por este motivo consideramos de gran importancia este trabajo y que no puede generalizarse a otras unidades que tengan una población diferente.

CAPITULO 6

CONCLUSIONES

La sepsis neonatal sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo debido a la falta de estrategias preventivas y terapéuticas adecuadas en entornos de bajos ingresos y debido a la mayor supervivencia de recién nacidos prematuros y de bajo peso con estadías prolongadas en UCIN en países de altos ingresos. En conclusión, las características clínicas que acompañan al diagnóstico de sepsis neonatal son inespecíficas por lo que la dificultad para hacer el diagnóstico sigue siendo alta. La tasa de recuperación de agentes etiológicos en cultivos fue más baja que la reportada en otros estudios similares a este. Los patógenos más frecuentemente aislados fueron bacterias gram negativas tanto para sepsis temprana como para sepsis tardía, siendo los más aislados *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. En todos los casos de sepsis de inicio tardío donde fue aislada *Escherichia coli* se documentó producción de BLEE.

La palidez, la taquicardia y la dificultad respiratoria fueron las manifestaciones clínicas más comunes de sepsis neonatal de inicio temprano mientras que la fiebre, la taquicardia y la palidez ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de sepsis neonatal de inicio tardío. Estos síntomas clínicos podrían ser útiles para hacer un diagnóstico temprano más preciso y reducir la carga de la enfermedad causada por un diagnóstico erróneo y un diagnóstico tardío. El porcentaje de pacientes que fueron valorados con reactantes de fase aguda (PCR y PCT) fue muy bajo. Los factores de riesgo que pueden favorecer la sepsis neonatal probada son el antecedente de infección urinaria materna y el uso de NPT.

Queda mucho por hacer para minimizar las tasas de mortalidad neonatal.

CAPITULO 7

RECOMENDACIONES

El estudio de los microbios que colonizan a los bebés extremadamente prematuros y los dispositivos y superficies con los que entran en contacto es muy prometedor para disminuir la alta morbilidad y mortalidad en esta población evolutivamente nueva.

Comprender y prevenir la disbiosis puede ser crucial para la prevención de procesos comunes y devastadores como ECN, enfermedad pulmonar crónica y sepsis, pero también puede afectar el crecimiento, el desarrollo, la función inmune y el riesgo de una amplia variedad de enfermedades y afecciones crónicas.

Los sistemas de vigilancia a nivel hospitalario pueden contribuir a la reducción de sepsis neonatal de inicio tardío al proporcionar datos de vigilancia continua para la gestión de calidad y la evaluación comparativa entre los departamentos.

Favorecer la lactancia materna.

Favorecer la alimentación enteral en cuanto sea posible.

Cuidado extremo de la piel de los pacientes.

Retirar dispositivos invasivos en cuanto dejen de ser necesarios.

Uso racional de antimicrobianos.

Promover la toma de cultivos en el abordaje de la sepsis neonatal, que permita identificar agentes etiológicos, susceptibilidad antimicrobiana y tratamiento dirigido.

CAPITULO 8

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shane AL, et al. Neonatal sepsis. The Lancet. 2017; 1: 1 -15.
2. Khan AM, et al. Neonatal and Perinatal Infections. Pediatr Clin N Am. 2017 (64) 785 – 798.
3. Mukhopadhyay, S., et al. Neonatal Early – Onset Sepsis: Epidemiology and Risk Assessment. NeoReviews; 16 No.4, April 2015: 221 – 230.
4. Simonsen et al. Early-Onset Neonatal Sepsis. Clinical Microbiology Reviews. 2014; 27 (1): 21 – 47.
5. Diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la sepsis neonatal. Guía de referencia rápida: Guía de práctica clínica. México. CENETEC; 2019 [agosto/2018]. Disponible en: http://www.cenetec-difusión.com/CMGPC/GPC-SS-283-19/RR.pdf
6. Cortese F, et al., Early and Late Infections in Newborns: ¿Where Do We Stand? A Review, Pediatrics and Neonatology (2015). http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2015.09.007
7. Simonsen et al. Early-Onset Neonatal Sepsis. Clinical Microbiology Reviews. 2014; 27 (1): 21 – 47.
8. Khan AM, Bhutta ZA. Childhood infectious diseases: overview. In: Quah SR, Cockerham WC, editors. The International encyclopedia of public health. 2nd edition, vol. 1. Oxford (United Kingdom): Academic Press; 2017: 517 – 538.
9. Deepak Sharma, Nazanin Farahbakhsh, Sweta Shastri & Pradeep Sharma (2017): Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review, The Journal of Maternal – Fetal & Neonatal Medicine DOI: 10.1080/14767058.2017.1322060
10. Iron – Tam, PY, et al. Diagnostics for neonatal sepsis: current approaches and future directions. Pediatric RESEARCH. 2017; 82 (4): 574 – 583.
11. Aleem, S, et al. When to Include a Lumbar Puncture in the Evaluation for Neonatal Sepsis. NeoReviews. 2019; 20 (3): e124 – e134.
12. Mohammad Yousef Memar, Naser Alizadeh, Mojtaba Varshochi & Hossein Samadi Kafil (2017): Immunologic biomarkers for diagnostic of Early – Onset Neonatal Sepsis, The Journal of Maternal – Fetal & Neonatal Medicine. DOI: 10.1080/14767058.2017.1366984
13. Cobo T, Kacerovsky M, Andrys C, Drahosova M, Musilova I, et al. (2013) Umbilical Cord Blood IL – 6 as Predictor of Early – Onset Neonatal Sepsis in Women with Preterm Prelabour Rupture of Membranes. PLoS ONE 8 (7): e69341. doi: 10.1371/journal.pone.0069341
14. Good, PI, et al. Evaluating Newborns at Risk for Early – Onset Sepsis. Pediatr Clin N Am. 2018: 1 – 10.

15. Achten, Et al. Sepsis calculator implementation reduces empiric antibiotics for suspected early-onset sepsis. Eur J Pediatr; 2018 (1): 1 – 6.
16. Dhudasia, MB; et al. Implementation of the Sepsis Risk Calculator at an Academic Birth Hospital. Hospital Pediatrics. 2018; 8 (5): 243 – 253.
17. He, Y., et al. Efficacy and safety of applying a neonatal early-onset sepsis risk calculator in China. Journal of Paediatrics and Child Health. 2019: 1 – 7.
18. Escobar, et al. Stratification of Risk of Early – Onset Sepsis in Newborns ≥34 Weeks' Gestation. Pediatrics. 2014; 133: 30 – 36.
19. Mangesh Deshmukh, Shailender Mehta & Sanjay Patole (2019): Sepsis calculator for neonatal early onset sepsis – A Systematic Reviews and meta-analysis, The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, DOI: 10.1080/14767058.2019.1649650
20. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE, AAP COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, AAP COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Management of Neonates Born at ≤34 6/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early – Onset Bacterial Sepsis. Pediatrics. 2018; 142 (6): e20182896
21. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE, AAP COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, AAP COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Management of Neonates Born at ≥35 0/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. Pediatrics. 2018; 142 (6): e20182894
22. Ruppa Mohanram Geethanath, Imran Ahmed, Majd Abu-Harb, Chike Onwuneme, Kenneth McGarry & Kim Hinshaw (2019): Intrapartum antibiotics for prolonged rupture of membranes at term to prevent Group B Streptococcal sepsis, Journal of Obstetrics and Gynaecology, DOI: 10.1080/01443615.2018.1550474
23. Dong Y, Speer CP. Late – Onset Neonatal Sepsis: Recent Developments. Dis Child Fetal Neonatal Ed 2015; 100: F257 – F263.
24. Shah, J., et al. Risk Factors and Outcomes of Late – Onset Bacterial Sepsis in Preterm Neonates Born at < 32 Weeks' Gestation. Am J Perinatol 2015; 32: 675 – 682.
25. Manouni – Hassani, S., et al. Risk Factors for Late – Onset Sepsis in Preterm Infants: A Multicenter Case – Control Study. Neonatology 2019; 116: 42 – 51.
26. Underwood, MA., et al. The Microbiota Of The Extremely Preterm Infant. Clin Perinatol. 2017: 1 – 21.
27. N. Chauhan et al. Potential biomarkers for effective screening of neonatal sepsis infections: An overview. Microbial Pathogenesis 107 (2017) 234 – 242.
28. Won – Ho Hahn, Joon – Hwan Song, Ho Kim & Suyeon Park (2017): Is procalcitonin to C – reactive protein ratio useful for the detection of late onset neonatal sepsis?, The Journal of Maternal – Fetal & Neonatal Medicine, DOI: 10.1080/14767058.2017.1297410

29. Ruan, L., et al. The combination of procalcitonin and C – reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis and systematic review. Critical Care. 2018; 22 (13): 1 – 9.
30. Fahmey, SS. and Mostafa, N. Pentraxin 3 as a novel diagnostic marker in neonatal sepsis. Journal of Neonatal – Perinatal Medicine. 2019: 1 – 6.
31. Aceti, A., et al. Probiotics Prevent Late – Onset Sepsis in Human Milk – Fed, Very Low BirthWeight Preterm Infants: Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients 201; 9 (904): 1 – 21.
32. Horak, J., et al. Back to the Basics: Recognition of Sepsis with the New Definition. J. Clin Med. 2019; 8 (1838): 1 – 10.
33. McGovern, M., et al. Challenges in Developing a Consensus Definition of Neonatal Sepsis. Springer Nature. 2020: 1 – 13.
34. Li, X., et al. Clinical features and antimicrobial susceptibility profiles of culture – proven neonatal sepsis in tertiary children's hospital, 2013 to 2017. Medicine; 2019; 98 (12): 1 – 8.
35. Marin – Romero, M. Características de la sepsis neonatal en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de atención privada. Rev Mex Pediatr; 2015; 82 (3): 93 – 97.
36. Anaya – Prado, et al. Sepsis neonatal temprano y factores asociados. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2017; 55 (3) 317 – 323.
37. Pérez, RO., et al. Sepsis neonatal temprana, incidencia y factores de riesgo asociados en un hospital público del occidente de México. Rev Chilena Infectol. 2015; 32 (4): 387 – 392.
38. Abdellatif, M., et al. Outcome of Late – onset Neonatal Sepsis at Tertiary Hospital in Oman. Oman Medical Journal. 2019; 34 (4): 302 – 307.

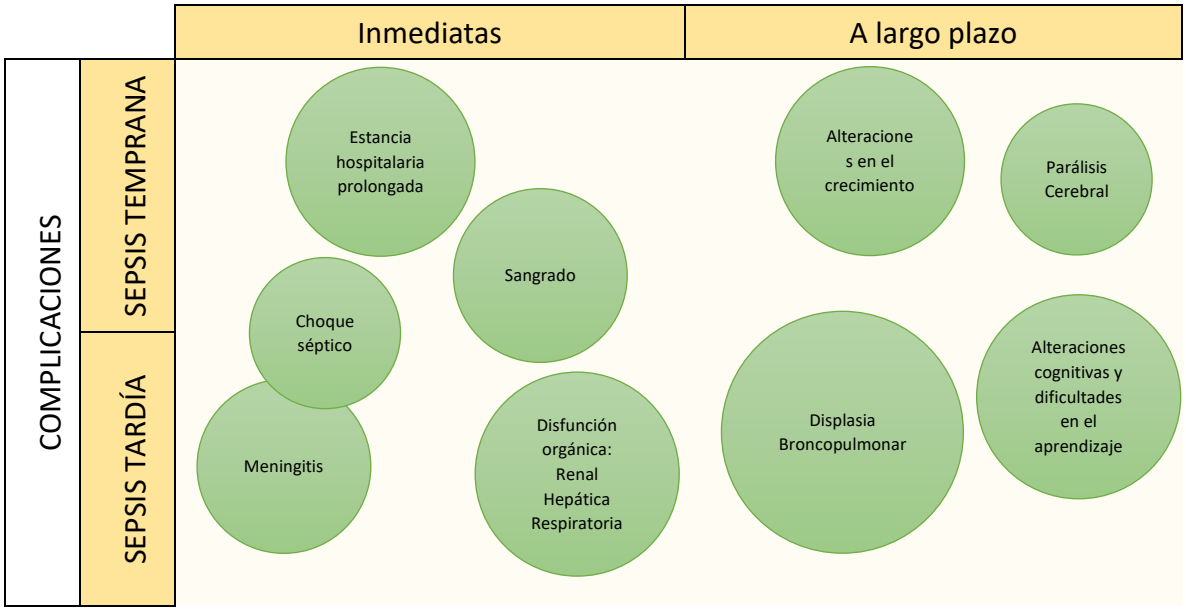
CAPITULO 9

ANEXOS

9.1. Cronograma de actividades.

TAREA	2019			2020				
	O	N	D	E	F	M	A	M
Desarrollo de protocolo y marco teórico								
Revisión de expedientes								
Organización y análisis de información								
Elaboración de reporte final								
Entrega de reporte final								

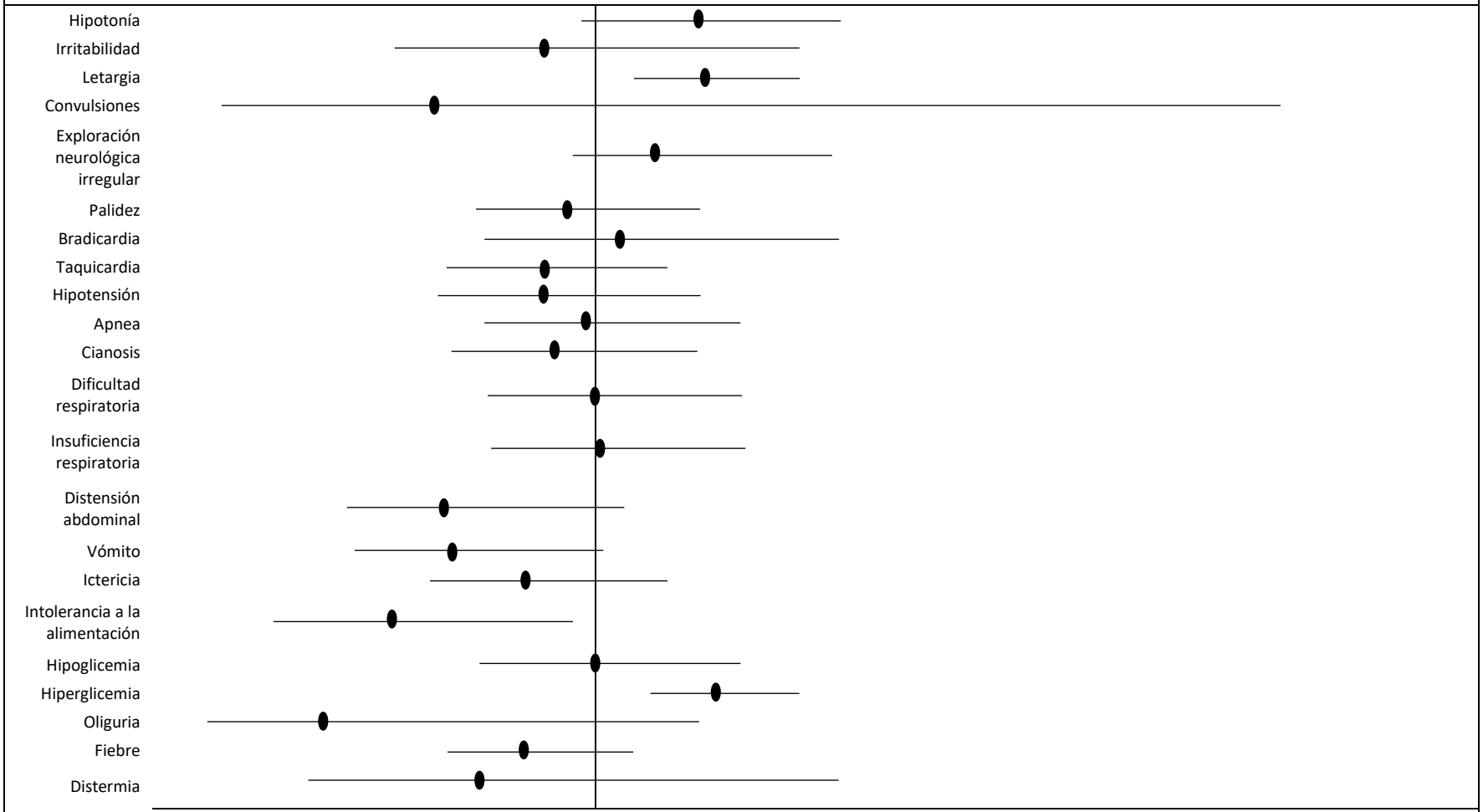
9.2. Figura 3. Complicaciones en Sepsis Neonatal.



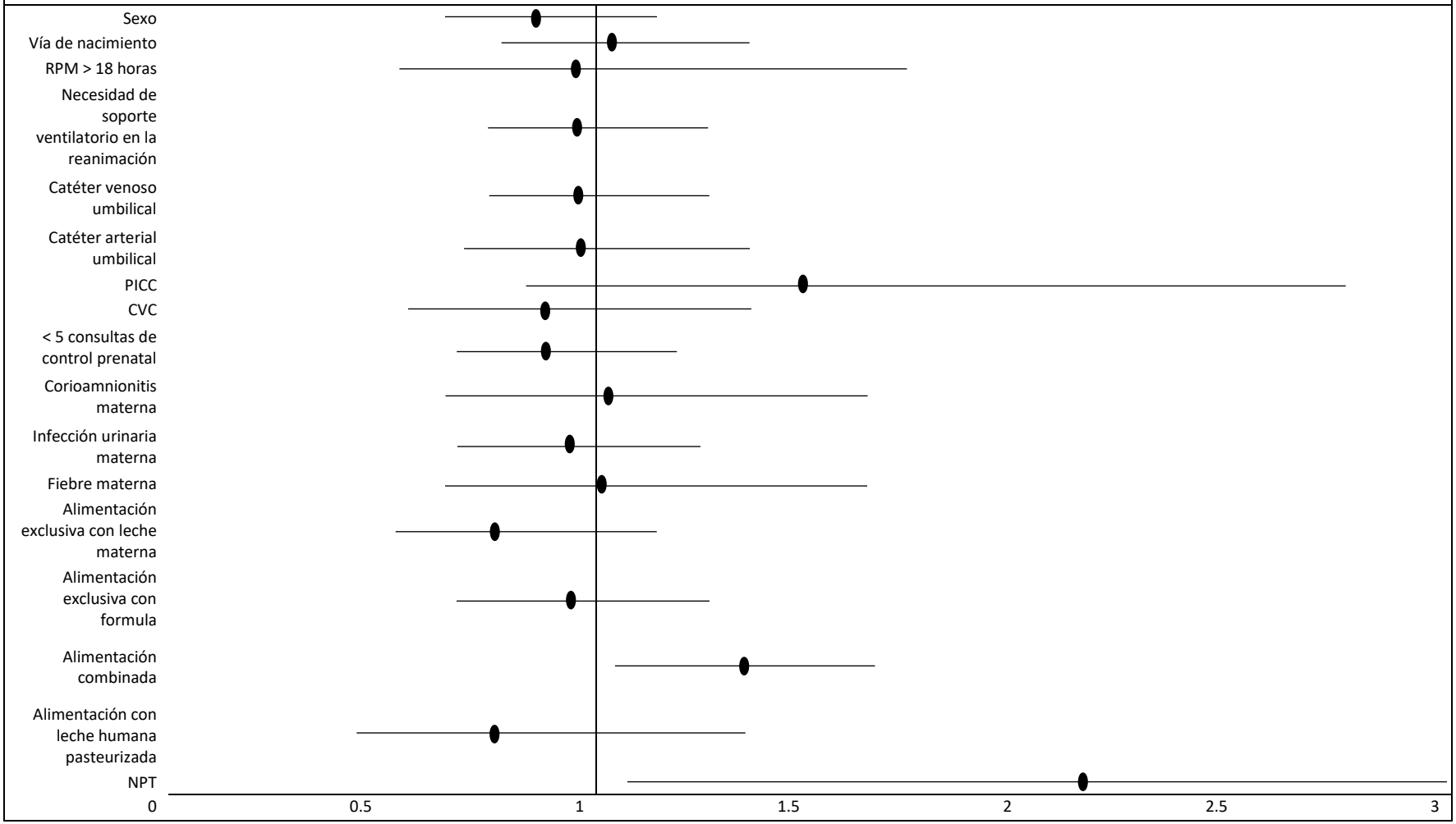
Adaptada de: Diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la sepsis neonatal. Guía de referencia rápida: Guía de práctica clínica. México. CENETEC; 2019 [agosto/2018]. Disponible en: http://www.cenetec-difusión.com/CMGPC/GPC-SS-283-19/RR.pdf [5]

9.3. Figura 4.

Figura 4.
Síntomas clínicos que acompañan el aislamiento de microorganismos en pacientes con sepsis neonatal, noviembre 2019 – abril 2020, UCIN HIMFG



9.4. Figura 5.

Figura 5.

Factores de riesgo en pacientes con sepsis neonatal con cultivo positivo, noviembre 2019 – abril 2020, UCIN HIMFG.