



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**TESIS**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

**PEDIATRÍA**

TÍTULO DE LA TESIS

ETIOLOGÍA DE SEPSIS NEONATAL  
TEMPRANA Y TARDÍA EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE PEDIATRÍA DEL 2015 AL 2019

PRESENTA:

**DRA. GIOVANNA IVETTE ZANATTA RAMIREZ**

TUTOR DE TESIS:

**DR. CARLOS LOPEZ CANDIANI**

ASESORES METODOLÓGICOS

**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANILA  
FIS. MAT. FERNANDO GALVAN CASTILLO**



Ciudad de México 2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

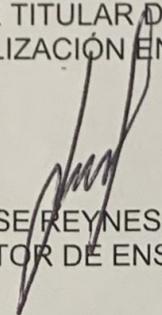
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

ETIOLOGIA DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA Y TARDIA EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE PEDIATRIA DEL 2015 AL 2019

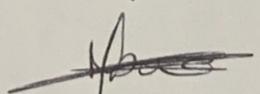
TESIS



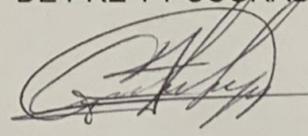
DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



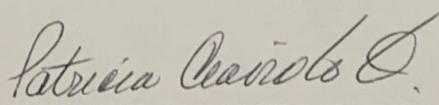
DR. JOSE REYNES MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



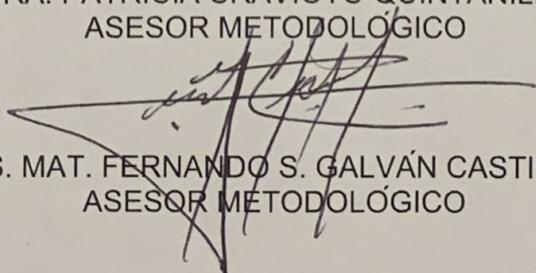
DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO  
DE PRE Y POSGRADO



DR. CARLOS LOPEZ CANDIANI  
TUTOR



DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANILLA  
ASESOR METODOLÓGICO



FIS. MAT. FERNANDO S. GALVÁN CASTILLO  
ASESOR METODOLÓGICO

TITULO .....	1
MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES.....	5
HISTORIA DEL PROBLEMA DE SALUD.....	6
EPIDEMIOLOGIA DE LA SEPSIS NEONATAL TEMPRANA Y TARDÍA .....	7
ESTADÍSTICAS POR EDAD Y SEXO.....	7
ETIOLOGÍA DE LA SEPSIS NEONATAL TEMPRANA Y TARDÍA .....	8
FACTORES DE RIESGO PARA SEPSIS NEONATAL TEMPRANA Y TARDÍA.....	9
FISIOPATOLOGÍA .....	10
DIAGNÓSTICO CLÍNICO .....	11
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL .....	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
OBJETIVOS.....	13
MATERIAL Y METODOS .....	14
TABLA DE VARIABLES.....	15
TAMAÑO DE LA MUESTRA .....	17
ANALISIS ESTADISTICO .....	17
CONSIDERACIONES ETICAS .....	17
RESULTADOS .....	18
DISCUSION .....	25
CONCLUSION .....	28
BIBLIOGRAFIA .....	28

RESUMEN

La sepsis neonatal es una patología de etiología infecciosa siendo causada principalmente en los países en vías de desarrollo por la bacteria *Escherichia coli*.<sup>1</sup>

El término sepsis neonatal se refiere a un síndrome clínico descrito como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, caracterizado por una infección bacteriana sistémica la cual se encuentra documentada mediante el aislamiento bacteriano a partir de un hemocultivo o un cultivo de líquido cefalorraquídeo resultando con el crecimiento del microorganismo que originó la sepsis neonatal.<sup>1,2</sup> La sepsis tiene una elevada morbilidad y mortalidad, la cual conlleva consecuencias graves para el pronóstico del neonato, es importante conocer los principales factores relacionados con esta patología y la determinación de la etiología nos permite el poder normar una conducta adecuada para el diagnóstico.

Pese a existir bibliografía que reporta los agentes infecciosos principales causales de sepsis neonatal temprana y tardía es necesario actualizar o confirmar los datos en el Instituto, en el siguiente estudio el objetivo fue el de identificar las principales etiologías en sepsis neonatal temprana y tardía.

Encontrando que el agente etiológico más frecuentemente identificado en los pacientes con sepsis neonatal en el Instituto Nacional de Pediatría es *Escherichia coli* en un 14.7% seguido de *Staphylococcus aureus* 5.2% y *Klebsiella pneumoniae* en un 4.3%. Los agentes etiológicos más frecuentes en la sepsis neonatal temprana aislados son *Escherichia coli* 11%, *Enterococcus faecalis* 2.7% y *Staphylococcus aureus* 1.38%; Y en la sepsis neonatal tardía *Escherichia coli* 21.4% y *Staphylococcus aureus* en un 11.9% y *Klebsiella pneumoniae* en un 11.9%.

Lo anterior difiere a dos estudios previamente realizados en el Instituto Nacional de Pediatría, en uno de ellos realizado del 2008 al 2013, se reportó como agente etiológico aislado con mayor frecuencia en sepsis neonatal tardía *Staphylococcus epidermidis* representando el 26.9%, seguido de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus hominis* que representan el 13.4% cada uno. Así mismo se encontró otra serie reportada en el INP en el año 2003 en donde se reporta que el agente etiológico más frecuente fue *Klebsiella pneumoniae*.<sup>14,25</sup>

## MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES

## **Definición del problema a tratar**

La sepsis neonatal es una patología de etiología infecciosa siendo causada principalmente en los países en vías de desarrollo por la bacteria *Escherichia coli*; la sepsis neonatal tiene una elevada morbilidad y mortalidad, la cual conlleva consecuencias graves para el pronóstico del recién nacido, conocer los principales factores relacionados con ésta patología y la determinación de la etiología nos permite el poder normar una conducta adecuada para iniciar un abordaje diagnóstico con un tratamiento oportuno, y mediante esto lograr tomar medidas preventivas así como instaurar un adecuado manejo con la consecuente prevención de complicaciones; de esta manera se disminuye la elevada tasa de mortalidad.<sup>1</sup>

## **Antecedentes**

El término sepsis neonatal se refiere a un síndrome clínico descrito como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, caracterizado por una infección bacteriana sistémica la cual se encuentra documentada mediante el aislamiento bacteriano a partir de un hemocultivo o un cultivo de líquido cefalorraquídeo resultando con el crecimiento del microorganismo que originó la sepsis neonatal, ésta patología ocurre en el primer mes de vida extrauterina.<sup>2</sup>

La sepsis neonatal puede clasificarse en temprana y en tardía según la edad en días del recién nacido; la bibliografía difiere en el número de días para clasificarla, González Saldaña (2011) menciona en su libro infectología clínica pediátrica que la sepsis neonatal se divide en temprana y tardía en las primeras 72 horas (3 días) y posterior a las 72 horas respectivamente<sup>8</sup>, en cambio Shane AL. (2011) las divide en temprana y tardía con punto de corte de 7 días entre una y otra.<sup>3</sup>

La prevalencia de la sepsis neonatal varía en distintos hospitales, dependiendo de las características del paciente como lo son: la edad gestacional, peso al nacimiento, el número y tipo de procedimientos invasores, si el paciente requiere de ventilación asistida, colocación de catéter, prematuridad, antecedentes perinatales, corioamnioitis, sexo masculino, preeclampsia, hipoxia perinatal, ruptura prolongada de membranas amnióticas, fiebre materna mas la inmunodeficiencia propia del periodo neonatal.<sup>4, 5</sup>

La incidencia en México se ha reportado de 4 a 15.4 casos por 1 000 nacidos vivos; datos de Estados Unidos de América (EUA) mencionan tasas de incidencia de 1-5 casos por 1 000 nacidos vivos. Se realizó un estudio en el Instituto Nacional de Pediatría en donde Rodríguez Weber (2003) menciona que la sepsis neonatal ocupa la cuarta causa de morbilidad entre los neonatos hospitalizados en la institución, y el tercer lugar como causa básica de muerte. La mortalidad general de 44% es elevada al compararse con lo reportado nacional e internacionalmente.<sup>6</sup>

Los agentes etiológicos en sepsis temprana que se encuentran con mayor frecuencia relacionados son los gérmenes colonizadores o contaminantes en el canal vaginal de la madre<sup>1</sup>, con mayor frecuencia se aíslan bacterias Gram negativas, primordialmente enterobacterias como lo son la *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* así como géneros de *Enterococcus spp.*, en los países desarrollados la etiología de la sepsis neonatal se ve modificada y en primer lugar en lugar de las enterobacterias se colocan los microorganismos Gram positivos también la etiología en algunos casos esta dada por microorganismos Gram positivos como el *Streptococo del grupo B (Streptococo agalactiae)*.<sup>6</sup>

La etiología de la sepsis neonatal tardía se encuentra mayormente relacionada con el tipo de flora hospitalaria<sup>1</sup>, siendo frecuente en México, *Klebsiella pneumoniae* MDR (multidrogorresistente), *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* MDR (multidrogorresistente), *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* y de los hongos es representado por *Cándida albicans*. Siendo su principal vía de transmisión la asociada a la atención de la salud; así como el contacto con las manos de los trabajadores de la salud o familiares que acuden a la visita de los pacientes, seguido de la utilización de dispositivos médicos invasivos como la ventilación mecánica, catéteres urinarios catéteres venosos, así como el uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro.<sup>6</sup>

### **Historia del problema de salud**

La definición de sepsis se menciona inicialmente en pacientes adultos en 1992 por el Colegio Americano de Medicina Crítica (American Collage of Critical Care Medicine) y la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos, (Society Critical Care Medicine) quienes hicieron mención por primera vez a los términos de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS), Sepsis Severa, Choque Séptico, y Síndrome de Falla Orgánica Múltiple (FOM). En 2001 en la "International Sepsis Definitions Conference" se propone por primera vez la definición de "sepsis" con base en marcadores biológicos.<sup>7,8,9</sup>

En 2004 se creó por primera vez un consenso para definir los parámetros de sepsis en pacientes "pediátricos y neonatales" definiendo a la sepsis neonatal como: "Síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas de infección sistémica, que se confirma al aislarse hemocultivos o cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) positivos por bacterias, hongos o virus; y que se manifieste dentro de los primeros 28 días de vida extrauterina".<sup>8,9</sup>

Según el "National Institute of Child Health and Human Development and Vermont Oxford Networks" para su estudio la Sepsis Neonatal se clasifica en: sepsis neonatal temprana y sepsis neonatal tardía tomando en cuenta lo siguiente<sup>10</sup>:

- *Sepsis Temprana*: se desarrolla en neonatos durante las primeras 72 horas de vida extrauterina, se adquiere de forma vertical principalmente.

- o *Sepsis Tardía*: es la patología que se desarrolla después de las primeras 72 horas de vida extrauterina hasta los 28 días de nacido, por vía horizontal.

### **Epidemiología de la sepsis neonatal temprana y tardía**

El conocer los principales microorganismos causales de las infecciones en este grupo de edad es fundamental para cada hospital. Es necesario tener una vigilancia activa, especialmente de los patrones de resistencia bacteriana, para poder actuar con un tratamiento empírico inicial, de acuerdo a la epidemiología local.<sup>11</sup>

Este conocimiento facilitará la instauración temprana y oportuna de un manejo antibiótico empírico adecuado.

La Organización Mundial de la Salud estima que en todo el mundo fallecen alrededor de cinco mil neonatos por año; 98% ocurre en países en vías de desarrollo y la infección causa de 30 a 40% de las muertes. En países industrializados como Estados Unidos de América, la incidencia de sepsis neonatal se reporta entre uno y cinco casos por cada mil recién nacidos vivos.<sup>11</sup>

En México y otros países en vías de desarrollo, se informan tasas de 15 a 30 por cada 1000 RN con una letalidad entre 25 a 30% dependiendo la bibliografía puesto que en otras se han reportado de 4 a 15.4 casos por 1 000 nacidos vivos; y en México, la sepsis bacteriana del recién nacido (RN) es la segunda causa de muerte (12,3%), en pacientes de uno a seis días de vida.<sup>11</sup>

### **Estadísticas por edad y sexo**

Los recién nacidos presentan mayor riesgo de infecciones y de presentar ésta patología debido a su inmadurez inmunológica, más otros factores de riesgo que analizaremos más adelante.

Se ha observado que los pacientes más afectados por sepsis neonatal son los recién nacidos prematuros o de muy bajo peso al nacimiento, principalmente los que son expuestos a infecciones maternas o con ruptura de las membranas amnióticas. En la literatura se ha reportado que *Streptococcus agalactiae* es el principal microorganismo aislado en estas infecciones; sin embargo, en países en vías de desarrollo las bacterias predominantes son enterobacterias y de éstas la *E. coli* y *K. pneumoniae*.<sup>11,12</sup>

En el estudio realizado en el INP con seguimiento a 8 años (1992-2000) se reporta lo siguiente: que dentro de las variables generales contrastadas la edad gestacional [Md de 34 (27 a 42) vs. 38 (28 a 42) semanas,  $p < 0.001$ ], la edad extrauterina [Md de 48 (1-600) vs. 168 (1-696) hs,  $p < 0.001$ ] y el peso al nacimiento [Md 2.1 (0.73 a 3.6) vs. 3.0 (1.26 a 4.0),  $p < 0.001$ ] fueron significativamente menores en el grupo de recién nacidos fallecidos, mientras

que el porcentaje de recién nacidos prematuros fue menor en este mismo grupo (58.8 vs. 27.7,  $p < 0.001$ ).<sup>13</sup>

Aun cuando la tasa de letalidad ha disminuido debido al uso de antimicrobianos, se estima que de 2 a 3% de los neonatos a término y del 20 a 30% de los neonatos pretérmino morirán a causa de SNT, debido a que prácticamente todos los neonatos de muy bajo peso (< 1000 g) y aproximadamente la mitad de los nacidos a término, requerirán de una unidad de terapia intensiva para el manejo de dificultad respiratoria y el soporte hemodinámico.<sup>14</sup>

### **Etiología de la sepsis neonatal temprana y tardía**

Los microorganismos implicados en la sepsis neonatal son diversos, siendo de carácter primordial y preocupante las bacterias que son altamente resistentes a múltiples esquemas antimicrobianos.<sup>15</sup>

En microbiología se denominan bacterias Gram negativas aquellas que no se tiñen de azul oscuro o de violeta por la tinción de Gram, y lo hacen de un color rosado tenue: de ahí el nombre de Gram negativas. Esta característica está íntimamente ligada a la estructura didémica dada por la envoltura celular, pues presenta doble membrana celular (una externa y la otra citoplasmática), lo que refleja un tipo natural de organización bacteriana.<sup>15</sup>

Las bacterias Gram negativas son los agentes causales más frecuentes de infección sistémica y se reportan de 9 a 36 casos de sepsis por cada 100 egresos en hospitales de tercer nivel y la mortalidad varía del 23 al 65 %. En México la sepsis neonatal es una de las principales causas de morbimortalidad neonatal, en especial originada por bacterias Gram negativas.<sup>15,16</sup>

En microbiología, se denominan bacterias Gram positivas, aquellas bacterias que se tiñen de azul oscuro o violeta por la tinción de Gram. Esta característica química está íntimamente ligada a la estructura de la envoltura celular, por lo que refleja un tipo natural de organización bacteriana.<sup>15</sup>

En México y en otros países de Latinoamérica, los microorganismos que predominan en sepsis temprana son los bacilos gram negativos principalmente, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, mientras que en la sepsis neonatal tardía se han aislado principalmente *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Candida* spp.<sup>15,16</sup>

La etiología es fundamentalmente bacteriana, pues las sepsis por hongos y virus suponen menos del 1% de los casos.<sup>15,16</sup>

En el último estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría de 1992-2000 se reportaron los siguientes microorganismos causales (Tabla 1):

<b>TABLA 1. MICROORGANISMOS CAUSALES DE SEPSIS NEONATAL EN EL INP DE 1992-2000</b>		
<b>Agente causal</b>	<b>% de aislamiento en pacientes vivos (n=65)</b>	<b>% de aislamiento en pacientes fallecidos (n=51)</b>
<i>E. coli</i>	3%	6%
<i>E. cloacae</i>	8%	4%
<i>K. pneumoniae</i>	12%	53%
<i>S. aureus</i>	11%	4%
<i>S. epidermidis</i>	30%	8%
Sin aislamiento	36%	25%
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

### **Factores de riesgo para sepsis neonatal temprana y tardía**

La sepsis neonatal temprana se encuentra asociada comúnmente a ruptura prematura y prolongada (más de 18 horas) de membranas, corioamnionitis, colonización del tracto genital con *Streptococo del grupo B*, infección de vías urinarias, edad de gestación menor de 37 semanas, restricción en el crecimiento intrauterino, asfixia al nacimiento y sexo masculino, lo cual puede estar relacionado con genes inmunorreguladores ligados al cromosoma X.<sup>6, 15</sup>

Anaya-Prado (2017) refiere en su artículo *Sepsis neonatal y factores asociados que los RN que desarrollarán SNT* presentan factores directamente asociados al embarazo y al parto. Entre estos tenemos la edad gestacional, la colonización materna por *Streptococcus del grupo B* (SGB) del tracto genital y urinario, la urosepsis materna, la ruptura prematura o prolongada de membrana, la infección materna periparto, el parto traumático o séptico, el sexo masculino del RN, el bajo peso al nacer, un puntaje de Apgar menor de 7 a los cinco minutos, la hipotermia del RN y la presencia de coriamnioitis.<sup>2</sup>

El factor de riesgo predictivo positivo más fuerte para desarrollar SNT es la baja edad gestacional. Una revisión del año 1992 al año 2000 reportó una incidencia global de 0.77 por cada 1000 nacidos vivos. Aunque una baja edad gestacional está relacionada e interactúa con el bajo peso, se concluye que el aumento en el riesgo está más relacionado con la baja edad gestacional que con el peso al nacer.<sup>13</sup>

En países en vías de desarrollo el acceso a los servicios de salud y el nivel sociocultural son factores agregados. Otros determinantes de riesgo incluyen historia de inmunodeficiencias y algunos errores del metabolismo, tal como la galactosemia.<sup>16</sup>

## Fisiopatología

En la fisiopatología de la sepsis la respuesta parece depender de la estirpe del linfocito T que sea estimulado: sin ese linfocito Th1 la respuesta preponderante es SIRS, si la respuesta está a cargo del linfocito Th2 la respuesta preponderante será el CARS (síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria) pero si existe un equilibrio entre los componentes inflamatorios y antiinflamatorios la respuesta preponderante será MARS (síndrome de respuesta antagónica mixta).<sup>3,15</sup>

Quiere decir entonces, que el componente infeccioso puede estar presente aun en ausencia de los signos clásicos de respuesta inflamatoria sistémica que conocemos, pero que pueden generar confusión ante su inadecuada especificidad. Por eso debemos familiarizarnos con los otros dos conceptos. Ahora bien, cualquiera de estos tres componentes (SIRS, CARS, MARS) y su manifestación en el enfermo se relacionan directamente con el microorganismo infectante y el huésped.<sup>15</sup>

La respuesta del organismo ante la infección en el momento de desencadenar la liberación de diferentes mediadores de la inflamación es mantener la homeostasis, es decir, un balance entre CARS y SIRS, sin embargo esto raramente sucede. La mayoría de las veces predomina la respuesta inflamatoria sistémica y si no logra controlarse de manera efectiva se afecta el aparato cardiovascular y aparece choque y con él se desencadena el síndrome de disfunción orgánica múltiple; por el contrario si predomina el CARS lo característico es que haya supresión del sistema inmune con inducción de apoptosis o muerte celular programada.<sup>15,16</sup>

En sepsis, la explicación fisiopatológica sigue siendo extremadamente compleja. En ésta participan componentes proinflamatorios, antiinflamatorios, celulares, de la coagulación y de la microcirculación que potencialmente pueden llevar al individuo a disfunción orgánica múltiple y si no recibe un soporte y manejo adecuado, a la muerte. Ya en el concepto predisposición y respuesta del huésped a la infección, se había enunciado el polimorfismo genético y el rol de la inmunogenética como factores que predisponen a la presencia de sepsis severa, choque séptico y disfunción orgánica múltiple.<sup>15</sup>

La reacción inicial ante un evento infeccioso inicia cuando el sistema inmunológico detecta y aísla un antígeno potencialmente infeccioso y desencadena un componente pro y antiinflamatorio generalizado de tipo celular y humoral en donde las primeras células en activarse son los neutrófilos, los monocitos y los macrófagos.<sup>9,16</sup>

Dicho fenómeno sucede en las primeras horas y la interacción de estas células anteriormente enunciadas genera, al liberar sus diferentes componentes inflamatorios, disrupción endotelial y liberación de sustancias a nivel plasmático. Se gesta entonces un proceso inflamatorio secundario en donde las citocinas (interleucinas) y los componentes de la cascada inflamatoria del ácido araquidónico juegan un rol principal.<sup>3,15</sup>

Otras sustancias derivadas propiamente de la disfunción endotelial como el óxido nítrico también hace parte de las diferentes manifestaciones de la falla microcirculatoria que explica el evento de disfunción orgánica asociado con la sepsis.<sup>3,15</sup>

El endotelio activado y disfuncional activa plaquetas, amplifica la cascada de la coagulación y activa el complemento. Es claro entonces que la plataforma de todo este escenario es el endotelio. Dicho órgano pierde de manera significativa su integridad, se desarrolla una microtrombosis generalizada, hay un incremento del cortocircuito sistémico, se disminuye el aporte oxígeno tisular y si no se da un óptimo manejo para evitar las diferentes complicaciones derivadas de la disfunción endotelial hay bloqueo de la cadena respiratoria, generándose hipoxia citopática y aparece entonces el tan temido síndrome de dificultad microcirculatoria mitocondrial.<sup>3,15,16</sup>

### **Diagnóstico clínico**

El diagnóstico de sepsis neonatal basado solo en criterios clínicos es difícil de establecer. Sin embargo, la evaluación previa del riesgo hace más eficaz el manejo del RN en riesgo de sepsis.<sup>13</sup>

El diagnóstico temprano y oportuno de sepsis neonatal no es fácil por que las manifestaciones clínicas son inespecíficas y pueden relacionarse a otras patologías observadas en neonatos, siendo principalmente el grupo de prematuros.<sup>13</sup>

El cuadro clínico puede avanzar rápidamente a estadios más avanzados, por lo que el médico debe realizar un interrogatorio muy completo a la madre, un examen físico exhaustivo.<sup>13</sup>

La sospecha clínica es lo principal para poder llegar al diagnóstico de sepsis neonatal e idealmente confirmarse con cultivos positivos en sangre, orina, líquido cefalorraquídeo u otros sitios normalmente estériles, para poder llegar al diagnóstico adecuado y poder estructurar de esta manera el abordaje y confirmar el diagnóstico al aislar un microorganismo patógeno en sangre.<sup>13</sup>

Puesto que la clínica de la sepsis neonatal es inespecífica y en ocasiones, sobre todo en los neonatos prematuros, pueden permanecer inicialmente asintomáticos, la sospecha diagnóstica se puede fundamentar en la presencia de factores riesgo de infección.<sup>13</sup>

Rodríguez-Weber (2003) menciona en su estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría del 1992-2000 que dentro de las variables clínicas estudiadas la dificultad respiratoria, la hipotensión, el llenado capilar prolongado, la oliguria, el antecedente de distermias y la distensión abdominal demostraron diferencias altamente significativas entre los grupos ( $p < 0.01$ ); la deshidratación, la taquicardia, el edema y la presencia de proceso diarreico demostraron diferencias significativas ( $0.01 \leq p < 0.05$ ), mientras que la cianosis, la palidez y el rechazo a la vía oral demostraron tendencia a las diferencias significativas ( $0.05 \leq p < 0.10$ )<sup>13</sup>

Los signos de alarma identificados por la Organización Mundial de la Salud son los siguientes: convulsiones, rechazo al alimento, dificultad respiratoria, hipoactividad, polipnea.<sup>14,19</sup>

Se han intentado documentar variables clínicas para el diagnóstico oportuno de sepsis; por ejemplo Haque et al han propuesto definiciones de sepsis neonatal basándose en variables clínicas: inestabilidad de la temperatura, frecuencia cardíaca mayor a 1 desviación estándar para la edad (<100 ó >180 latidos por minuto); frecuencia respiratoria (>60 respiraciones por minuto); quejido o desaturación; letargia o alteración del estado de alerta, intolerancia alimentaria e hipoglucemia.<sup>14,18</sup>

Las guías de sepsis neonatal publicadas por el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" nos mencionan que las manifestaciones clínicas son inespecíficas y muy variadas dependiendo de la gravedad de presentación. Algunas de las principales son: distermias, dificultad respiratoria, ictericia, apneas (con más frecuencia en prematuros), distensión abdominal, hepatomegalia, letargia, sangrados, hipoactividad, palidez, oliguria, cianosis, piel marmórea, crisis convulsivas, irritabilidad, esplenomegalia, vómito, diarrea, hipotensión arterial, petequias o equimosis, trombocitopenia y acidosis.<sup>7</sup>

Por último las Guías de Práctica Clínica de CENETEC al aplicar modelos clínicos de predicción para iniciar tratamiento antibiótico empírico menciona los datos relevantes como: dificultad para alimentarse, crisis convulsivas, fiebre, hipoactividad, taquipnea, disociación toracoabdominal grave, quejido, cianosis, abombamiento de la fontanela, llenado capilar mayor de 3 segundos, aspecto marmóreo, pulsos periféricos débiles, ictericia, emesis, distensión abdominal, eritema periumbilical u onfalitis, flacidez o hipertonia generalizada, disminución en la uresis referida por la madre.<sup>8</sup>

### ***Diagnostico diferencial***

Uno de los mayores retos del manejo de la sepsis neonatal es hacer un diagnóstico correcto. A diferencia de pacientes mayores, los recién nacidos presentan signos clínicos de infección inespecíficos.

Muchas de las complicaciones de la prematuridad como el síndrome de dificultad respiratoria o las malformaciones cardíacas congénitas pueden presentarse de forma similar a la sepsis neonatal y en ocasiones son indiferenciables clínicamente.

En si no hay uno en específico, sin embargo se deberán de descartar la deshidratación, ictericia neonatal, apneas, cardiopatía congénita, errores innatos del metabolismo, al evaluar al neonato y dependiendo de los antecedentes y del tiempo de evolución así como los días de vida extrauterina se deberá de colocar en primera instancia el diagnóstico de sepsis neonatal.

18,19

### **Planteamiento del Problema**

Pese a existir bibliografía que reporta los agentes infecciosos principales causales de sepsis neonatal temprana y tardía es necesario actualizar o confirmar los datos en el Instituto, por lo que el siguiente trabajo de investigación nos proporcionaría ésta información de los años 2015 al 2019; al mismo tiempo de la identificación de los principales agentes causales nosotros debemos establecer un tratamiento empírico en nuestros pacientes ya que tanto la sepsis neonatal temprana y tardía tienen un mal pronóstico si no se detecta y se trata en forma oportuna.

El presente trabajo de investigación se puede extender a conocer la sensibilidad a los distintos antimicrobianos de esos mismos agentes que se tiene reportada en el Instituto Nacional de Pediatría y tener pautas de tratamiento empírico.

A largo plazo esta información será de gran utilidad ya que los resultados obtenidos pueden aplicarse a los niños con diagnóstico de sepsis neonatal temprana o tardía.

### **Pregunta de investigación**

- ¿Cuál es la etiología de la sepsis neonatal temprana y tardía en el Instituto Nacional de Pediatría del servicio de Neonatología?

### **Justificación.**

- La sepsis neonatal es un problema frecuente y está en las primeras 3 causas de mortalidad alrededor del mundo. La etiología es dependiente de la región particular; en los Estados Unidos de Norteamérica y en Europa se describen como gérmenes frecuentes el estreptococo del Grupo B y la *Listeria monocytogenes* pero en México no han sido reportados como los gérmenes más frecuentes.
- También sabemos que ha existido una transición en los gérmenes dependiendo de los factores de riesgo que se han relacionado con el inicio de los síntomas, de allí la división entre sepsis de inicio temprana y sepsis de inicio tardía, con toda la implicación en los gérmenes que

deben tratarse aún antes de tener evidencia etiológica, que lleva irremediablemente un par de días.

- Por ello, es necesario que cada país, cada región y cada unidad hospitalaria debe conocer los gérmenes que frecuentemente infectan a los recién nacidos, tanto en forma de inicio temprana (primeras 72 horas) como tardía.
- Ello hace necesario revisar periódicamente la etiología de la sepsis neonatal y es por ello que queremos estudiar la etiología de la sepsis neonatal temprana y tardía en el Instituto Nacional de Pediatría.

## **Objetivos**

### **Objetivo general**

Determinar los agentes infecciosos causantes de sepsis neonatal temprana y tardía en neonatos egresados del servicio de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría durante los años 2015 al 2019.

### **Objetivo específico**

Determinar la etiología de sepsis neonatal hasta 24 a 72 horas de nacimiento en el Instituto Nacional de Pediatría

Determinar la etiología de sepsis neonatal después de las 72 horas de nacimiento en el Instituto Nacional de Pediatría

## **MATERIAL Y METODO**

**Clasificación de la investigación (tipo de estudio):** Observacional, retrospectivo, retroelectivo y descriptivo.

### **Población Universo**

- Expedientes de recién nacidos con diagnóstico de egreso de sepsis neonatal.

### **Población elegible.**

- Recién nacidos egresados del servicio de Neonatología del 1° de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019.

### **Criterios de Inclusión.**

- Expedientes localizables de paciente egresado de Neonatología del INP con diagnóstico de sepsis.

- Ambos sexos
- Hasta los 28 días de nacidos.

### Criterios de exclusión.

- Expedientes de pacientes que hayan egresado por alta voluntaria antes de completar el tratamiento
- Expedientes incompletos
- Falta de aislamiento en cultivos

### Método

Se solicitará al archivo clínico una lista de los expedientes de los pacientes egresados del servicio de Neonatología y del Departamento de Infectología con el diagnóstico de Sepsis Neonatal (P36). Se completará la lista con la estadística electrónica del propio servicio de Neonatología. Se localizarán los expedientes del archivo clínico y se revisará que tenga los datos requeridos. Se llenará el formato elaborado para tal fin, obteniendo los datos demográficos, clínicos, bacteriológicos y la evolución del paciente. Posteriormente se concentrarán los datos en una hoja electrónica de Excel para procesarlos.

### Tabla de Variables

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la Variable
<b>Oportunidad Diagnóstica</b>	Del griego <i>diag</i> que significa a través de, <i>gnosis</i> sinónimo de conocimiento y el sufijo <i>tico</i> que es relativo a. Es el procedimiento por el cual se identifica una enfermedad, recabando datos clínicos, de imagen y laboratorio para	Nominal	1=Diagnóstico Oportuno (sepsis neonatal temprana)  2= Diagnóstico Tardío (sepsis neonatal tardía)

	interpretarlos y llegar a una conclusión		
<b>Edad</b>	Con origen en el latín <i>aetas</i> , es un vocablo que permite hacer mención al tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo.	Intervalo	Días
<b>Sexo</b>	Es el conjunto de las principales características de un organismo que los divide en género masculino y femenino, Ésta variable es de vital importancia para poder determinar la frecuencia por género.	Nominal	1= Femenino 2= Masculino
<b>Etiología</b>	La ciencia que estudia la causa y el origen de las cosas. El término etiología es de origen griego " <i>aitología</i> ", formada de la siguiente manera: " <i>aitia</i> " que significa " <i>causa</i> ", " <i>logos</i> " que expresa " <i>estudio</i> " e " <i>ia</i> " que enuncia " <i>cualidad</i> ". La palabra etiología se observa en diferentes ciencias con el fin de obtener una respuesta en el génesis de las cosas.	Nominal	Nombre de microorganismo aislado en hemocultivos

<b>Mortalidad</b>	Término que también se usa para definir la tasa de mortalidad o el número de defunciones en cierto grupo de personas en determinado período.	Intervalo	Tasa en base a número de muertes
<b>Sepsis neonatal temprana</b>	Se desarrolla en neonatos durante las primeras 72 horas de vida extrauterina, se adquiere de forma vertical principalmente	Nominal	Si/ no
<b>Sepsis neonatal tardía</b>	Es la patología que se desarrolla después de las primeras 72 horas de vida extrauterina hasta los 28 días de nacido, por vía horizontal.	Nominal	Si/ no
<b>Duración del tratamiento</b>	Tiempo en el cuál, un paciente se encuentra bajo tratamiento médico	intervalo	Días/semanas

### TAMAÑO DE LA MUESTRA

- Se solicitó al archivo clínico una lista de los expedientes de los pacientes egresados del servicio de Neonatología y del Departamento de Infectología con el diagnóstico de Sepsis Neonatal (P36). A los Recién nacidos egresados del servicio de Neonatología del 1° de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019.

### Cálculo de la Muestra

- Se realizó un muestreo por conveniencia que comprendió todos los casos localizables de los recién nacidos egresados del servicio de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría del 1° de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

En una primera fase se elaboró una base de datos en el programa Excel. La cual posteriormente fue exportada al programa estadístico SPSS Versión 21 a través del cual se realizó el análisis de la información. Los resultados del estudio se presentarán en tablas, cuadros o gráficos.

### **Consideraciones éticas**

El estudio que se realizó fue retrospectivo, dado el tipo de estudio no requiere de un consentimiento informado, se mantendrá la información de los pacientes de forma confidencial, y no se dará a conocer su identidad. No se incluirán datos individuales.

### **RESULTADOS**

Por ser un estudio en una población limitada a los egresos en el departamento de Neonatología en un tiempo determinado, la muestra se tomó por conveniencia a todos los neonatos atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría entre el 1 de Enero del 2015 y el 31 de Diciembre del 2019 y el diagnóstico de egreso de sepsis neonatal (CIE10-P36). Se encontraron 126 expedientes de los cuales se excluyeron 12 por no corresponder al diagnóstico de sepsis neonatal además de que algunos se repetían o no contaban con los criterios de inclusión. Únicamente 114 cumplieron criterios diagnósticos para sepsis neonatal.

Se incluyeron en este análisis un total de 114 neonatos con diagnóstico de sepsis neonatal. 66 casos se presentaron en las primeras 72 horas de vida, y 48 casos después de las primeras 72 horas de vida extrauterina hasta los 28 días. El aislamiento e identificación se logró en 47 casos, de los cuales fueron incluidos respectivamente en el estudio.

En el grupo de población estudiada la relación de hombre: mujer fue de 1.4:1, 68 casos de género masculino y 46 casos de género femenino. Lo cual es compatible con la literatura debido a que se ha visto reportado con mayor frecuencia en el sexo masculino. Figura 1.

### RELACIÓN DE FRECUENCIA POR SEXO

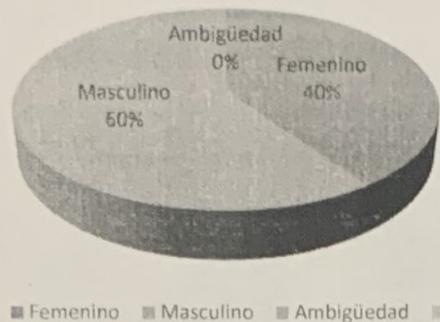


FIGURA 1. Se presenta la frecuencia de sepsis neonatal por género, en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2015 al 2019.

El promedio de la edad de inicio de la sepsis neonatal es de  $5.9 \pm 8$  días. En cuanto a la clasificación de la sepsis neonatal en temprana y tardía, de los 114 pacientes 71 fueron pacientes de menores de 72 horas de vida correspondiente a sepsis neonatal temprana, y 43 fueron mayores de 72 horas, de acuerdo a sepsis neonatal tardía. Con un mínimo de 24 horas y un máximo de 27 días. Figura 2

### RELACIÓN DE FRECUENCIA TIPO DE SEPSIS

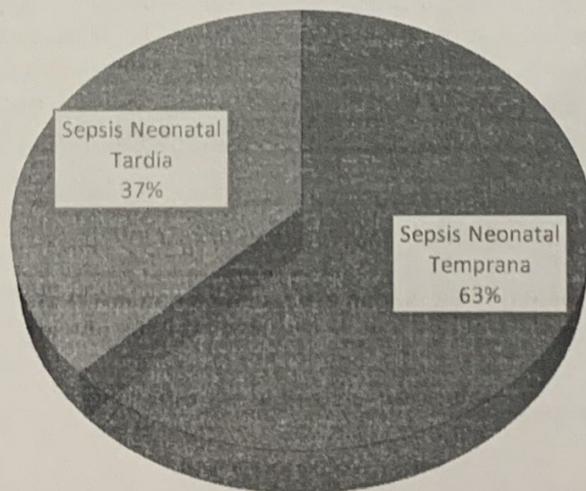


FIGURA 2. Relación de frecuencia de sepsis neonatal temprana y tardía en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2015 al 2019.

La relación de los casos por edad gestacional, entre pretérmino y término se obtuvo una mediana de 35 semanas de edad gestacional con un valor mínimo en 25 SDG y un valor máximo de 42 semanas, con 64 casos de pacientes de

pretérmino ( menor de 37 SDG), Y 50 de término (de 37 SDG a 42 SDG). El promedio fue de 34 SDG, con desviación estándar 3.1. Figura 3



FIGURA 3. *Relación por edad gestacional en pacientes con sepsis neonatal en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2015 al 2019.*

A la llegada de los pacientes se determinó si a su ingreso llegaron con alguna enfermedad principal de los cuales se encontraron con mayor frecuencia los siguientes: llegaron 60 casos con el diagnóstico inicial de prematuridad (52.6%), de los cuales 35 también presentaron sepsis neonatal desde un inicio (30.7%). Síndrome de dificultad respiratoria aguda 18 pacientes (15.6%), Hiperbilirrubinemia (12%) y cardiopatías congénitas 0.52%. Figura 4

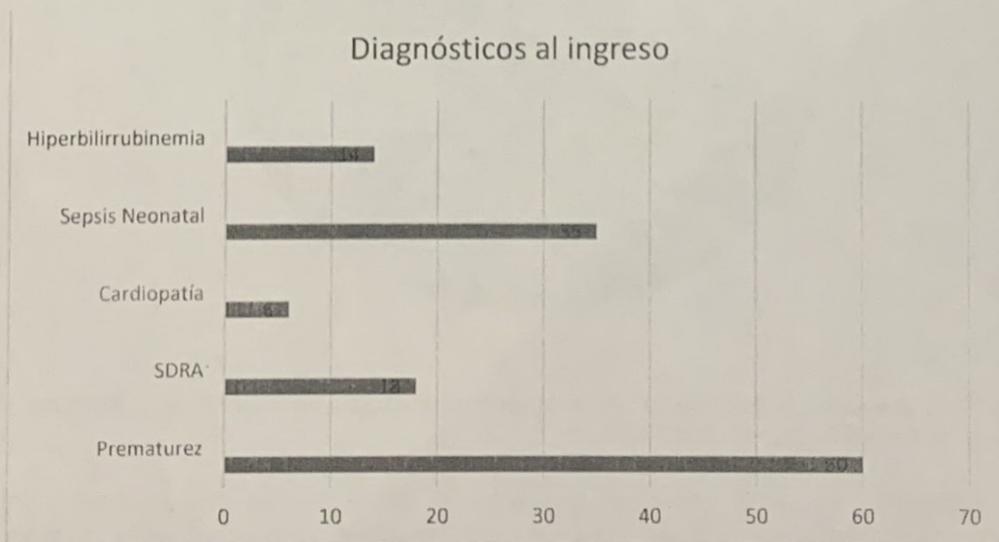


FIGURA 4. *Diagnósticos de ingreso mas frecuentes en en neonatos con sepsis neonatal, en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2015 al 2019.*

En cuanto al peso al nacimiento, el promedio fue de 2912 gramos, la desviación estándar  $\pm 989$  g, mínimo 636 gramos, máximo 4230 gramos.

De los 114 pacientes que cumplieron los criterios de sepsis neonatal, hay 49 casos con hemocultivo con resultado positivo, es decir que cuentan con aislamiento e identificación del agente etiológico, 3 de ellos no tienen hemocultivo y 62 casos con hemocultivo con resultado negativo o en el cual no se encontró crecimiento. Figura 5.

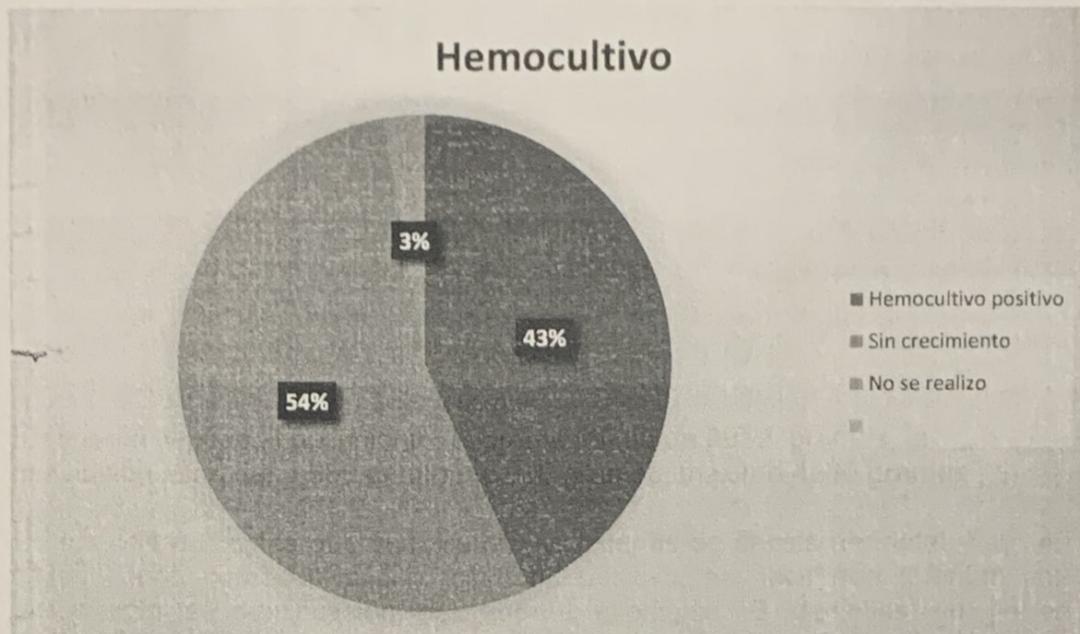


FIGURA 5. Se presentan los casos en neonatos con sepsis neonatal a los cuales se les realizó hemocultivo, en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2015 al 2019.

Los agentes etiológicos más frecuentes en la sepsis neonatal son (tabla 1): *Escherichia Coli* 14.7% (17 casos), *Staphylococcus Aureus* 5.2% (6 casos), *Klebsiella pneumoniae* 4.3% (5 casos), *Staphylococcus hominis* 3.4% (4 casos), *Candida albicans* 3.4% (4 casos), *Acinetobacter baumannii* 2.6% (3 casos), *Enterococcus faecalis* 1.7% (2 casos), *Enterobacter cloacae* 1.7% (2 casos), *Pseudomonas aeruginosa* 1.7% (2 casos), *Staphylococcus epidermidis* 0.86% (1 caso), *Klebsiella oxytoca* 0.86% (1 caso), *Staphylococcus pausteri* 0.86% (1 caso), *Enterococcus faecium* 0.86% (1 caso), *Stenotrophomonas maltophilia* 0.86% (1 caso).Figura 6

De los 114 casos que se incluyeron en este estudio se realizó el siguiente análisis estadístico de las variables previamente descritas.

**TABLA 1. Frecuencia de microorganismos aislados en Hemocultivo**

<b>Microrganismo aislado en Pacientes con sepsis neonatal en el INP</b>	<b>Número de casos</b>	<b>Porcentaje</b>
<i>Escherichia Coli</i>	17	14.9%
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	5.26%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	4.38%
<i>Staphylococcus hominis</i>	4	3.5%
<i>Candida Albicans</i>	4	3.5%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3	2.6%
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	1.7%
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	1.7%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1.7%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	0.87%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0.87%
<i>Staphylococcus pausteri</i>	1	0.87%
<i>Enterococcus faecium</i>	1	0.87%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	0.87%

En los casos de sepsis neonatal temprana y tardía los gérmenes aislados y su frecuencia se muestran en las siguiente tablas.

<b>Microrganismo aislado en Pacientes con sepsis neonatal Temprana en el INP</b>	<b>Número de casos</b>	<b>Porcentaje</b>
<i>Escherichia Coli</i>	8	11%
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1.38%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	1.38%
<i>Candida Albicans</i>	1	1.38%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	2.7%
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1.38%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1.38%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1.38%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	1.38%
<i>Staphylococcus pausteri</i>	1	1.38%
<i>Enterococcus faecium</i>	1	1.38%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0

Microorganismo aislado en Pacientes con sepsis neonatal Tardía en el INP	Número de casos	Porcentaje
<i>Escherichia coli</i>	9	21.4%
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	11.9%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	11.9%
<i>Staphylococcus hominis</i>	3	7.14%
<i>Candida albicans</i>	3	7.14%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3	7.14%
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	2.38%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	2.38%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0	0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	0
<i>Staphylococcus pausteri</i>	0	0
<i>Enterococcus faecium</i>	0	0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	2.38%

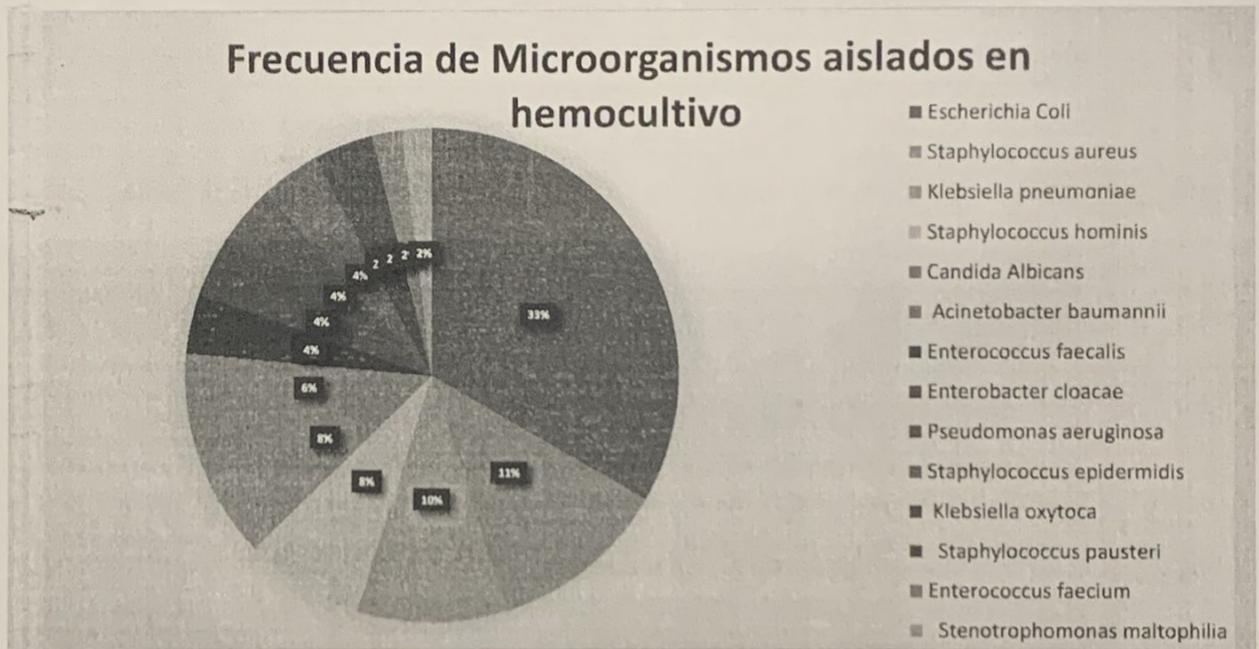


FIGURA 6. Frecuencia de microorganismos aislados en Hemocultivo, en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2015 al 2019

Método	Número de Casos en los que se realizó	Porcentaje
Hemocultivo	112	98%
Coprocultivo	1	0.87%
Urocultivo	49	42.9%
Cultivo de LCR	8	7%
Cultivo de secreción	35	30.7%
Cultivo de cáteter	60	52.6%

Dentro de los factores asociados investigados dentro del estudio, se encontró que de los 114 pacientes, 61 tuvieron intubación endotraqueal (53.5% de los casos). Pacientes con colocación de cáteter venoso central 75 casos correspondiente a un 65.7%. Con sonda orogástrica el 42.9% (49 casos), pacientes con antecedente de cirugía previa 25 casos correspondiente a un 21.9%. Pacientes que recibieron alimentación parenteral, 50 casos lo recibieron (43.8%).

De los principales focos infecciosos en el estudio se encontró a que de los 114 casos, 51 tuvieron neumonía durante su estancia intrahospitalaria (44.7%). Con diarrea 9 casos ( 7.89%), con infección de vías urinarias 9 casos 7.89%, meningitis 3 casos (2.63%), artritis 1 caso 0.87%, celulitis 1.7% onfalitis 5 casos 4.38% y otro foco principalmente abdominal 26 casos (22.8%).

Los estudios de laboratorio encontrados en los pacientes fueron, 22 pacientes presentaron cuenta leucocitaria dentro de valores normales, 54 casos leucocitosis (>14,000) y 37 casos con leucopenia (<5000). Las plaquetas, en 51 casos se encontraron dentro de rango para la edad, en 11 casos se encontraron en >500,000 y en 51 casos en < 100,000. Se encontró que sólo en 3 pacientes se realizó punción lumbar el cual en estos casos fue reportado como patológico. Sólo en 1 caso de los 114 pacientes se realizó rotaforesis y serología para algún espectro TORCH, reportada como positiva en 10 pacientes de los cuales en 87 pacientes, no fue realizada.

El promedio de días de estancia intrahospitalaria fue de 20 días, con un mínimo de 2 días de estancia intrahospitalaria y máximo de 188 días, las estancias intrahospitalarias no son exclusivamente por el evento de sepsis neonatal, sino a otras condiciones clínicas del paciente, la mediana fue de 22 días.

Del total de pacientes con sepsis neonatal falleció el 16.6% por 19 casos, tuvieron evolución hacia la mejoría 95 casos 83.3%. De los 19 casos que fallecieron 3 tuvieron diagnóstico de sepsis neonatal tardía 2.63%, y 16 casos sepsis neonatal temprana 14%. Siendo como causa directa de muerte la sepsis neonatal.

## DISCUSION

La sepsis neonatal es cada vez más frecuente en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales debido a la mayor sobrevida de los pacientes prematuros, asociado a un aumento importante en los procedimientos invasivos, por lo que requiere de una identificación temprana y tratamiento de acuerdo a agente etiológico de cada hospital para poder mejorar el pronóstico y sobrevida de los pacientes. La sepsis neonatal nosocomial también es un problema importante que ha ido incrementando debido a las largas estancias intrahospitalarias sobre todo en neonatos de bajo peso al nacimiento y prematuros.

Se encontró un estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría en el año 2003 por el Dr. Rodríguez Weber en el cual reporta que la sepsis neonatal es la cuarta causa de morbilidad de los neonatos hospitalizados, ocupando el tercer lugar como principal causa de mortalidad. <sup>14</sup>

En el presente estudio, el porcentaje de sepsis neonatal temprana representó 63%, es decir los casos identificados con sepsis neonatal antes de las 72 horas de vida, y después de las primeras 72 horas de vida, se encontró 36.5% correspondiente a sepsis neonatal tardía. En México y otros países en vías de desarrollo, se informan tasas de 15 a 30 por cada 1000 RN vivos con una letalidad entre 25 a 30% reportado por el Hospital Infantil de México Federico Gómez. <sup>6</sup>

En nuestro estudio se encontraron cifras más bajas, documentadas en el 16.6%.

Esto es debido a que se ha encontrado que en países en vías de desarrollo el acceso a los servicios de salud y el nivel sociocultural son factores de alto riesgo agregados al diagnóstico de sepsis neonatal.

La frecuencia de los microorganismos relacionados con la sepsis neonatal temprana y tardía varía de acuerdo con la serie estudiada.

Los neonatos que sufren sepsis neonatal temprana y tardía, por lo general tienen condiciones clínicas que requieren procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos, como apoyo ventilatorio, hospitalizaciones prolongadas, procedimientos quirúrgicos, uso de catéter venoso central, así como el proporcionar apoyo calórico y nutricional, como nutrición parenteral y manejo en la unidad de terapia intensiva neonatal.

Los agentes etiológicos relacionados con la sepsis neonatal temprana y tardía son principalmente patógenos intrahospitalarios lo que explica la variabilidad de resultados en diferentes series reportadas en la literatura internacional.

Sin embargo, se encontró que *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* son agentes etiológicos frecuentes tanto en este estudio como en los reportes internacionales. Siendo los más frecuentes reportados en este estudio,

*Escherichia Coli* y *Staphylococcus aureus* seguido de *Klebsiella pneumoniae* tanto en sepsis neonatal temprana como en la tardía.

Para poder incrementar la eficacia en la cobertura antimicrobiana en la unidad de cuidados intensivos neonatales es necesario conocer la frecuencia en cuanto a los aislamientos, para previo a reporte de hemocultivo el poder dejar un esquema antimicrobiano de forma empírica en base a la prevalencia reportada y la experiencia de cada hospital, siempre teniendo en cuenta el patrón de resistencia y sensibilidad. En sepsis nosocomial, el tratamiento debe estar orientado a combatir los microorganismos presentes en cada institución.

En el presente estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico clínico de sepsis neonatal en el 42.9% se pudo confirmar el diagnóstico mediante hemocultivo positivo, el cual es considerado el estándar de oro para el diagnóstico, únicamente en el 2.6 % no se realizó hemocultivo para aislar el agente etiológico o poder confirmar el diagnóstico y en un 54.3% se realizó hemocultivo en el cual no se logró aislar el agente. Lo cual es compatible con lo reportado en la literatura debido a que en más del 50% de los casos se inicia esquema antimicrobiano empírico sin que se tenga el aislamiento por medio del hemocultivo para sepsis neonatal, lo cual en la mayoría de las ocasiones al no tener un aislamiento genera que se tenga que agregar un segundo o tercer antimicrobiano por mala evolución.

El tener un número bajo de hemocultivos positivos genera que la mayoría de las ocasiones el médico tratante no conozca el agente etiológico de la sepsis en el periodo neonatal, por lo que es recomendable iniciar manejo no sólo de forma empírica, sino de acuerdo a etiología de acuerdo a cada hospital, el cual deberá de ser modificado en cuanto se tenga el crecimiento o aislamiento.

El agente etiológico más frecuentemente identificado en los pacientes con sepsis neonatal en el Instituto Nacional de Pediatría es *Escherichia coli* en un 14.7% seguido de *Staphylococcus aureus* 5.2% y *Klebsiella pneumoniae* en un 4.3%. Los agentes etiológicos más frecuentes en la sepsis neonatal temprana aislados son *Escherichia coli* 11%, *Enterococcus faecalis* 2.7% y *Staphylococcus aureus* 1.38%; Y en la sepsis neonatal tardía *Escherichia coli* 21.4% y *Staphylococcus aureus* en un 11.9% y *Klebsiella pneumoniae* en un 11.9%.

Lo anterior difiere a dos estudios previamente realizados en el Instituto Nacional de Pediatría, en uno de ellos realizado del 2008 al 2013, se reportó como agente etiológico aislado con mayor frecuencia en sepsis neonatal tardía *Staphylococcus epidermidis* representando el 26.9%, seguido de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus hominis* que representan el 13.4% cada uno. Así mismo se encontró otra serie reportada en el INP en el año 2003 en donde se reporta que el agente etiológico más frecuente fue *Klebsiella pneumoniae*.<sup>14,25</sup>

La tendencia de los agentes etiológicos indentificados difiere en distintos hospitales de México y de Estados Unidos. En diferentes hospitales de México se ha encontrado que el agentes mas frecuente es *Staphylococcus aureus*, asi

como el estafilococo coagulasa negativo es el germen más comúnmente aislado en neonatos con sepsis en el Hospital Infantil de México en el año 2003, no se encuentran reportes más recientes. El *Streptococo del grupo B* constituye en Estados Unidos y Europa el agente etiológico más frecuente.<sup>7</sup>

Khalid et al en un estudio realizado en el 2010 comenta que los neonatos por lo general se empiezan a colonizar durante las primeras 48 horas de vida por microorganismos gram positivos, gram negativos y especies de *Cándida*, y en la sepsis neonatal tardía, los microorganismos más frecuentes son: *Staphylococcus*, *Serratia* y *Citrobacter*.<sup>26,27</sup>

En el presente estudio se encontró que en el grupo de población estudiada la relación de hombre: mujer fue de 1.4:1, 68 casos de género masculino y 46 casos de género femenino. Lo cual es compatible con la literatura debido a que se ha visto respaldado con mayor frecuencia en el sexo masculino, el cual ha sido considerado como factor de riesgo para sepsis nosocomial. Así mismo hubo un aumento en la mortalidad en pacientes de género masculino con respecto al género femenino.

Con respecto a la edad gestacional, se encontró 57% de casos de pretérmino y un 43% en casos de término, de acuerdo con la literatura en donde la edad gestacional se considera un factor de riesgo para sepsis neonatal. En estudios publicados en el Instituto Nacional de Pediatría se ha visto un aumento significativo en estas cifras debido a que la esperanza de vida en prematuros ha incrementado significativamente. Los resultados obtenidos son los esperados debido a que los pacientes prematuros tienen un mayor riesgo de adquirir infecciones por tener una mayor susceptibilidad a las mismas así como estancias intrahospitalarias prolongadas.

En esta ocasión el diagnóstico de sepsis neonatal temprana difirió con respecto a la serie anterior realizada del año 2008 al 2013 en el cual el diagnóstico obtenido con mayor frecuencia fue el de sepsis neonatal tardía con un 37%, con un 30.7% de casos de sepsis neonatal nosocomial, el cual en dicha fecha lo relacionaron a que en nuestra hospital no se cuenta con área de tóco-cirugía y los neonatos atendidos provienen de la comunidad o son referidos de otro hospital. Sin embargo en el estudio realizado actualmente se encontró con mayor frecuencia en un 63% pacientes con sepsis neonatal temprana y un 37% a sepsis neonatal tardía esto puede estar relacionado con un mayor número de traslados de pacientes prematuros.

En cuanto a la mortalidad reportada, se encontró mayor en el género masculino, falleció el 8.6% y el 91.4%. Tuvieron evolución hacia la mejoría, de los cuales el 15% tuvo el diagnóstico de sepsis neonatal tardía y el 85% sepsis neonatal temprana, siendo compatible con la literatura debido a que la edad gestacional es un factor de riesgo.

Sería importante la realización de estudios postmortem debido a que como causa de fallecimiento los pacientes contaban con más de un diagnóstico, por lo que se deberían de realizar estudios exhaustivos para poder determinar si la causa real de la muerte fue el de sepsis neonatal. El patógeno más

frecuentemente identificado en el grupo de neonatos que fallecieron es *Escherichia Coli BLEE*.

## CONCLUSIONES

Con este estudio concluimos que la etiología se ha ido modificando con el tiempo y con el aumento de pacientes prematuros en la Institución, el cual en esta ocasión asociado a un incremento en estos pacientes y como factor de riesgo destaco el aumento en la frecuencia de sepsis neonatal temprana.

La microbiología cambio del año 2015 al 2019, ya que el agente mas frecuente aislado fue *Escherichia coli* seguido de *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella pneumoniae* sin hacer distincion entre temprana y tardia. Se econtro que el mas frecuente aislado en la sepsis neonatal temprana es *Escherichia Coli* seguido de *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecalis* y en la sepsis neonatal tardia *Escherichia Coli*, *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella pneumoniae*.

Es importante el realizar hemocultivo a todos los neonatos que cumplan con diagnóstico clínico de sepsis neonatal, debido a que es el estandar de oro, para poder proporcionar un mejor manejo en estos pacientes, para tener la oportunidad de poder indicar un esquema antimicrobiano especifico para dicho agente.

## Bibliografía

1. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal Infectious Diseases. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(2):367-89.
2. Anaya-Prado R, Cuauhtémoc Valero-Padilla, Augusto Sarralde-Delgado, c Jorge Manuel, et al. Sepsis neonatal y factores asociados. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017;55(3):317-23
3. Wu I H, Tsai M H, Lai M Y, Hsu L F, Chiang M C, Lien R, et al. Incidence, clinical features, and implications on outcomes of neonatal late-onset sepsis with concurrent infectious focus. *BMC Infect Dis* 2017; 3: 17 (1): 465. doi: 10.1186/s12879-017-2574-7.
4. Lona Reyes J C, Verdugo Robles M A, Pérez Ramírez R O, Pérez Molina J J, Ascencio Esparza E P, Benítez Vázquez E A. Etiología y patrones de resistencia antimicrobiana en sepsis neonatal temprana y tardía, en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal. *Arch Argent Pediatr* 2015; 113 (4): 317-23. doi: 10.5546/aap.2015.317.
5. Labi A K, Obeng-Nkrumah N, Bjerrum S, Enweronu-Laryea C, Newman M J. Neonatal bloodstream infections in a Ghanaian Tertiary Hospital: Are the current antibiotic recommendations adequate? *BMC Infect Dis* 2016; 16 (1): 598. DOI: 10.1186/s12879-016- 1913-4.

6. Coria-Lorenzo J de J, Revilla Estivill N F, Soto- Romero IE, Saavedra-Barrios M A, Gadea- Alvarez T. Epidemiología de las infecciones nosocomiales neonatales, en un hospital de especialidades pediátricas de la Ciudad de México (revisión de 3 años). *Perinatol Reprod Hum* 2000; 14 (3): 151-9. [http://www. medigraphic.com/pdfs/inper/ip-2000/ip003d. pdf](http://www.medigraphic.com/pdfs/inper/ip-2000/ip003d.pdf).
7. [http://himfg.com.mx/descargas/documentos/planeacion/guiasclinicasHIM /Gmobimortalidad.pdf](http://himfg.com.mx/descargas/documentos/planeacion/guiasclinicasHIM/Gmobimortalidad.pdf)
8. Diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la sepsis neonatal. Guía de evidencias y recomendaciones, guía de práctica clínica México CENETEC, 2019, disponible en <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-SS-283-19/ER.pdf>
9. González-Saldaña N. Enfermedades Infecciosas en Pediatría. Mc-Graw Hill. México. 8ª. Ed. 2011, pag 805
10. Mussap M, Cibecchini F, Noto A, Fanos V. In search of biomarkers for diagnosing and managing neonatal sepsis: the role of angiopoietins. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(S2):24–6
11. Coria-Lorenzo J de J, Revilla Estivill N F, Soto- Romero IE, Saavedra-Barrios M A, Gadea- Alvarez T. Epidemiología de las infecciones nosocomiales neonatales, en un hospital de especialidades pediátricas de la Ciudad de México (revisión de 3 años). *Perinatol Reprod Hum* 2000; 14 (3): 151-9.
12. - Hammoud M S, Al-Taiar A, Thalib L, Al-Sweih N, Pathan S, Isaacs D. Incidence, aetiology and resistance of late-onset neonatal sepsis: a fiveyear prospective study. *J Paediatr Child Health* 2012; 48 (7): 604-9. doi: 10.1111/j.1440-1754.2012.02432.x.
13. Rodríguez-Weber M A, López-Candiani C, Arredondo-García J L, Gutiérrez-Castrellón P, Sánchez-Arriaga F. Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal en un hospital de tercer nivel de atención. *Salud Pública Méx* 2003; 45 (2): 90-5. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/12736986](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12736986)
14. Yusef D, Shalakhti T, Awad S, Algharaibeh H, Khasawneh W. Clinical characteristics and epidemiology of sepsis in the neonatal intensive care unit in the era of multi-drug resistant organisms: A retrospective review. *Pediatr Neonatol* 2018; 59 (1): 35-41 doi: 10.1016/j. pedneo.2017.06.001.
15. Carrillo-Esper R. Peña Pérez C, Ojino Sosa J. Sepsis: de las bases moleculares a la campaña para incrementar la supervivencia. *Revista Academia Nacional de Medicina.* 2015. Abril. 1-607.

16. Kisson N, Carcillo JA, Espinosa V. World Federation of Pediatric Intensive Care and Critical Care Societies: Global Sepsis Initiative. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12:494-503.
17. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *The Lancet*. 2012;379(9832):2151-61.
18. Lona Reyes J C, Verdugo Robles M A, Pérez Ramírez R O, Pérez Molina J J, Ascencio Esparza E P, Benítez Vázquez E A. Etiología y patrones de resistencia antimicrobiana en sepsis neonatal temprana y tardía, en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal. *Arch Argent Pediatr* 2015; 113 (4): 317-23. doi: 10.5546/aap.2015.317.
19. Shane AL, Stoll BJ. Neonatal sepsis: Progress towards improved outcomes. *J Infect*. 2013;68(1):S24-32
20. United Nations. The Millennium Development Goals Report 2013. New York, USA: 2013. Disponible en: [www.un.org/millenniumgoals/pdf/report-2013/mdg-report-2013-english.pdf](http://www.un.org/millenniumgoals/pdf/report-2013/mdg-report-2013-english.pdf)
21. Zea-Vera et al. Unificando los criterios de sepsis neonatal tardía: propuesta de un algoritmo de vigilancia diagnóstica. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2014 April ; 31(2): 358-363.
22. GUERRERO AM, LOPEZ CANDIANI C, *ETIOLOGÍA DE LA SEPSIS NEONATAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DEL AÑO 2008 AL 2013, Tesis para obtener el título de Pediatría, Ciudad de México, Repositorio Instituto Nacional de Pediatría*
23. Khalid N. Haque Neonatal Sepsis in the Very Low Birth Weight Preterm Infants: Part 1: Review of Patho-physiology. *Journal of Medical Sciences* (2010); 3(1): 1-10