



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

---

---

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 3  
"DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

**TÍTULO**

**"MORTALIDAD, PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS  
EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS MÁS FRECUENTES EN  
LOS RECIÉN NACIDOS CON SEPSIS NEONATAL TARDÍA  
POR GRAMNEGATIVOS"**

**TESIS**

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA DE RAMA EN

**NEONATOLOGIA**

PRESENTA:

**CRISELL ARELY DONATH BENITEZ**

DIRECTOR DE TESIS:

**DRA. HERMINIA USCANGA CARRASCO**



**CIUDAD DE MEXICO, 2022**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

**MORTALIDAD, PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS  
EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS MÁS FRECUENTES EN LOS RECIÉN  
NACIDOS CON SEPSIS NEONATAL TARDÍA POR GRAMNEGATIVOS”**

**No. DE REGISTRO R-2022-3504-019**

---

**Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz**

Director de Educación e Investigación en Salud

---

**Dra. Verónica Quintana Romero**

Jefa de la División de Educación en Salud

---

**Dr. Juan Antonio García Bello**

Jefe de la División de Investigación en Salud

---

**Dr. Leonardo Cruz Reynoso**

Profesor Titular del Curso

---

**Dra. Herminia Uscanga Carrasco**

Asesora de Tesis

**“MORTALIDAD, PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS  
EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS MÁS FRECUENTES EN LOS RECIÉN  
NACIDOS CON SEPSIS NEONATAL TARDÍA POR GRAMNEGATIVOS”**

**INVESTIGADOR RESPONSABLE:**

Nombre:	Dra. Herminia Uscanga Carrasco
Área de adscripción:	Jefa de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
Domicilio:	Av. Vallejo esq. Antonio Valeriano S/N. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono:	57245900 extensión 23750
Correo electrónico:	<a href="mailto:herminicol@gmail.com">herminicol@gmail.com</a> ; <a href="mailto:herminia.uscanga@imss.gob.mx">herminia.uscanga@imss.gob.mx</a>
Matrícula IMSS	7462816

**INVESTIGADORES ASOCIADOS:**

Nombre:	Dra. Crisell Arely Donath Benítez
Área de adscripción:	Dirección de Educación e Investigación en Salud, UMAE HGO3 CMN “La Raza”.
Domicilio:	Av. Vallejo esq. Antonio Valeriano S/N. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono:	57245900 extensión 23754
Correo electrónico:	<a href="mailto:adonath22@gmail.com">adonath22@gmail.com</a>
Matrícula IMSS	98299098

## UNIDADES Y DEPARTAMENTOS DONDE SE REALIZÓ EL PROYECTO

Unidad: UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 CMN "La Raza" IMSS.  
Ciudad de México. Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y servicios de neonatología, de la División de Pediatría.

---

Delegación: Norte DF

---

Dirección: Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza  
Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.

---

Ciudad: Ciudad de México

---

Teléfono 55-57-24-59-00

---



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud **3504**.  
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 17 CI 09 002 136  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 009 2018072

FECHA **Miércoles, 24 de agosto de 2022**

**Dra. Herminia Uscanga Carrasco**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Mortalidad, prevalencia y características epidemiológicas y clínicas más frecuentes en los recién nacidos con sepsis neonatal tardía por gramnegativos.** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2022-3504-019

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

  
**Dr. Rosa María Arce Herrera**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3504

## **Agradecimientos**

A mis padres y hermano a quienes jamás encontraré la forma de agradecer el cariño, comprensión y apoyo brindado en los momentos buenos y malos de mi vida, hago este triunfo compartido esperando que comprendan que mis ideales y esfuerzos son inspirados en cada uno de ustedes.

Criselda Benítez, Miguel Donath y Gonzalo I. Donath B.

Al Instituto Mexicano del Seguro Social, particularmente al Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional la Raza y al servicio de neonatología, a donde quiera que esté llevaré siempre en alto el honor de haber sido parte de tan ilustre institución.

A mi asesora de Tesis la Dra. Herminia Uscanga Carrasco por sus conocimientos, orientación, paciencia y motivación que han sido fundamentales para la finalización de este trabajo y para la vida.

Y mi agradecimiento más profundo; a ti Dios por sentir tu amor, tu gracia, tu compasión hacia mí, para poder concluir esta etapa de mi vida. Por bendecirme día a día.

Con mucho amor, agradecimiento y respeto... “como recordatorio de las recompensas de la perseverancia y la pericia”.

## INDICE

Resumen.....	9
Marco teórico.....	11
Epidemiología.....	11
Definición.....	11
Etiología.....	12
Factores de riesgo y características.....	13
Manifestaciones clínicas.....	16
Fisiopatología.....	18
Diagnóstico.....	21
Tratamiento.....	26
Planteamiento del problema.....	29
Pregunta de investigación.....	29
Justificación.....	30
Objetivos.....	32
Objetivo general.....	32
Objetivos específicos.....	32
Objetivos secundarios.....	32
Hipótesis.....	33
Materiales y métodos.....	34
Diseño del estudio.....	34
Lugar o sitio del estudio.....	34
Periodo del estudio.....	34
Universo de trabajo.....	34
Criterios de inclusión.....	34
Criterios de no inclusión.....	34
Criterios de exclusión.....	35
Procedimientos.....	35
Aspectos estadísticos.....	36
Tamaño de muestra.....	36



Variables.....	37
Aspectos éticos.....	43
Recursos, financiamiento y factibilidad .....	45
Recursos humanos. ....	45
Recursos físicos. ....	45
Cronograma de actividades.....	46
Resultados .....	47
Discusión .....	53
Conclusiones .....	58
Referencias bibliográficas. ....	59
Anexos.....	64
Anexo 1. Consentimiento informado. ....	64
Anexo 2. Hoja de recolección de datos.....	69

## **Mortalidad, prevalencia y características epidemiológicas y clínicas más frecuentes en los recién nacidos con sepsis neonatal tardía por gramnegativos.**

Dra. Herminia Uscanga Carrasco<sup>1</sup>, Dra. Crisell Arely Donath Benitez<sup>2</sup>,  
Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales<sup>1</sup>, Servicio de Neonatología <sup>2</sup>, UMAE  
Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 del CMN La Raza.

### **Resumen.**

**Antecedentes:** La sepsis neonatal (SN) es un problema importante de salud pública a nivel mundial que se asocia con múltiples diferencias regionales en cuanto a la mortalidad. Se encuentra entre las 3 primeras causas de muerte en el neonato, los recién nacidos (RN) de mayor riesgo son los prematuros, otros riesgos están condicionados por estancias hospitalarias prolongadas, uso de dispositivos intravasculares y ayuno, entre otros. La sintomatología es inespecífica y los microorganismos gramnegativos están implicados en el 60% de las causas de SN en países de ingresos bajos y medianos, lo que genera posibilidad de bacterias con un amplio espectro de resistencia a los antimicrobianos.

**Objetivo general:** Describir la mortalidad, la prevalencia y las características epidemiológicas y clínicas más frecuentes en los RN con sepsis neonatal tardía por gramnegativos.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y transversal que incluyó a todos los RN que ingresaron a los departamentos clínicos de la división de pediatría incluyendo servicio de prematuros, cunero aislado no infectado (CANI), cunero aislado infectado (CAI), nutrición parenteral (NPT) y la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) durante el periodo comprendido de 1 de enero de 2019 al 31 de diciembre de 2021 con diagnóstico de sepsis neonatal tardía (SNT) causada por microorganismo gramnegativo corroborada por hemocultivo, no se incluyó a los pacientes cuyo hemocultivo tuvo aislamiento de dos o más microorganismos. Las variables medidas fueron:

mortalidad, germen gramnegativo aislado en el hemocultivo, edad gestacional (EG), sexo, presencia de dificultad respiratoria, necesidad de NPT, ventilación mecánica, catéter central de inserción periférica, ayuno, uso de omeprazol; tiempo de hospitalización, tipo de antibióticos durante la primera semana de vida, días de tratamiento antibiótico, de ayuno, de nutrición parenteral, de ventilación mecánica y de permanencia de catéter. Para la estadística descriptiva se usó: en las variables cualitativas frecuencias y porcentajes y para las cuantitativas medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y de dispersión (desviación estándar e intervalos intercuartiles). Se utilizó paquete estadístico SPSS versión 25.

**Resultados:** Se analizaron un total de 114 expedientes clínicos. La mortalidad fue del 1.2%, con una prevalencia de SNT del 0.9%. El sexo masculino predominó en un 52.6%, la edad gestacional menor de 33 semanas correspondiendo al 40.3% del total. La principal manifestación clínica fue de tipo respiratorio en un 61.4%. El 94.7% se manejó en ayuno, 55% requirieron NPT, 97.4% de los pacientes se manejaron con un PICC, los días de hospitalización fueron  $50 \pm 3.2$ , con una mediana de 43, moda de 27 días. Las principales bacterias aisladas fueron: Klebsiella Pneumoniae BLEE + y -, seguida de Enterobacter Cloacae y en tercer lugar Escherichia Coli BLEE -; en el 91% de los pacientes se empleó antibióticos en la primera semana de vida, siendo el esquema más frecuente la combinación de aminopenicilina + aminoglucósido.

**Conclusión:** La mortalidad de la sepsis neonatal fue de 1.2%, la prevalencia fue de 0.9%, destacaron como características epidemiológicas y clínicas: El sexo masculino, la edad gestacional menor de 34 semanas, las manifestaciones respiratorias, el uso de ventilación y la instalación de PICC, así como el uso de antibióticos en la primera semana de vida. La bacteria predominante fue la Klebsiella Pneumoniae BLEE -.

**Palabras clave:** Sepsis, mortalidad, prevalencia, prematurez, gramnegativos, antibióticos.

## Marco teórico

### **Epidemiología.**

La sepsis neonatal (SN) es un problema importante de salud pública mundial que se asocia con múltiples diferencias regionales en cuanto a la mortalidad. Los gérmenes gramnegativos están implicados en el 60% de las causas de SN en países de ingresos bajos y medianos, junto con un incremento de las tasas de resistencia antimicrobiana. La resistencia a los antimicrobianos es una preocupación que se ha incrementado debido a los brotes de los microorganismos gramnegativos, los cuales se ha visto predominan cada vez más como causa de la SN. <sup>(1)</sup>.

La SN es una de las principales causas de morbimortalidad neonatal y representa más del 20% de la mortalidad anual mundial además contribuye con más del 40% de toda la mortalidad en niños menores de 5 años <sup>(2)</sup>. Los objetivos de desarrollo sostenible (ODS) apuntan a una reducción de la mortalidad neonatal en todos los países a menos de 12 muertes por cada 1000 recién nacidos vivos para el año 2030 <sup>(2,3)</sup>.

Existe una gran variación en la incidencia reportada de SN a nivel mundial, con escasez de datos en países de bajos ingresos. En los países con ingresos medianos y altos, se estima que la SN ocurre en 2200 por cada 100 000 RN, lo que equivale a 3 millones de casos de SN anuales, con una tasa de mortalidad de 11% al 19% <sup>(4)</sup>.

### **Definición.**

Se carece de una definición por consenso para la SN, sin embargo, en la mayoría de los textos se define como la complicación que tiene lugar cuando el organismo produce una respuesta inmunitaria desbalanceada y anómala frente a una infección. La SN se clasifica en sepsis neonatal de inicio temprano (SNIT) comprendida como la aparición de síntomas de infección (probada o sospecha) dentro de las 72 horas de vida; y la SNT definida como la aparición de síntomas de infección, de inicio después de las 72 horas de vida en neonatos menores de 28 días de vida <sup>(5)</sup>.

### **Etiología.**

Se ha documentado que la SNIT es causada por microorganismos adquiridos por vía vertical desde el tracto genitourinario de la madre, siendo el estreptococo del grupo B y las bacterias gramnegativas entéricas los más representativos. Por otro lado; la SNT se considera que es secundaria a procedimientos de diagnóstico invasivos o tratamientos durante el periodo de hospitalización a partir de los 4 días (6).

A menudo esta diferencia de microorganismos es cuestionada, particularmente en informes de países de ingresos bajos y medianos, con un predominio de hasta el 64% de infecciones gramnegativas tanto para SNIT como SNT (7).

Los agentes involucrados en su etiología son muy variables y dependen del lugar, tipo de institución y país; así como del periodo de estudio (7).

En México y en otros países de Latinoamérica, los microorganismos predominantes en SNIT son los bacilos entéricos gramnegativos como son, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, mientras que *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Cándida sp* constituyen las principales etiologías de la SNT (8, 9).

La SNT afecta a un porcentaje significativo de RN ingresados en la UCIN, y está inversamente relacionada con el grado de madurez y se modifica de acuerdo con la ubicación geográfica desde el 0.61% al 14.2% entre los RN hospitalizados (10).

Los datos epidemiológicos sobre neonatos de muy bajo peso al nacer demuestran que los agentes causales que prevalecen en SNT son los estafilococos coagulasa negativos, seguidos de los bacilos gramnegativos y hongos, siendo *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Alcaligenes xylooxidans* y *Klebsiella pneumoniae* los principales patógenos responsables de la SNT (11).

Las bacterias grampositivas, especialmente los estafilococos coagulasa negativos son el grupo predominante de patógenos reportados como agentes causales de SNT en muchas UCIN (12), a pesar de eso hay diversos informes con una incidencia ascendente y predominante de infecciones por gérmenes

gramnegativos entre los RN con peso muy bajo al nacer de distintos dominios geográficos <sup>(13)</sup>. Esta distinción de la distribución microbiana es particularmente interesante puesto que las infecciones por gramnegativos entre estos neonatos con riesgo alto se asocian con mayor peligro de sepsis fulminante y morbilidades que incluyen broncodisplasia pulmonar y deterioro neurológico a corto y largo plazo <sup>(14,15)</sup>.

La diferencia en la mortalidad por los diferentes microorganismos gramnegativos que causan SNT, está asociada con la capacidad de muchos de ellos, para crear biopelículas, exhibir resistencia a múltiples fármacos y demostrar hipervirulencia <sup>(15, 16)</sup>.

### **Factores de riesgo y características.**

Los factores de riesgo que se relacionan con SNT son la EG menor de 34 semanas, peso al nacer menor de 2000 g, la presencia de catéteres centrales más de cuatro días, NPT durante más de siete días y la duración prolongada del ayuno son factores que se asocian con SNT <sup>(14)</sup>.

Los pacientes que mueren por SNT tienen EG significativamente más baja y por consiguiente una aparición más temprana de sepsis, se ha establecido que los RN con menor EG tienen más probabilidades de ameritar ventilación mecánica invasiva, mayor duración de los catéteres venosos centrales, exposición a antimicrobianos durante la primera semana de vida y estancias hospitalarias prolongadas, lo que los vuelve más susceptibles a infecciones nosocomiales <sup>(17, 18)</sup>.

La duración de la hospitalización es inversamente proporcional a la EG y al peso al nacer; los cuales son factores que se relacionan de manera directa con el incremento las infecciones hospitalarias <sup>(19)</sup>.

Se ha determinado que la necesidad de inotrópicos, neutropenia significativa y una relación de neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales (índice I: T) elevado se asocian de forma independiente con la muerte por SNT <sup>(20)</sup>.

Existen reportes que establecen que los RN que mueren por SNT tuvieron recuentos de glóbulos blancos más bajos y un índice I: T más alto; estos cambios

se atribuyen a la mayor redistribución de neutrófilos durante la infección, combinada con un incremento de la destrucción celular en la circulación periférica y depresión medular; dando como resultado la disminución en el recuento de neutrófilos maduros e incremento de la susceptibilidad a las infecciones <sup>(21)</sup>.

La capacidad disminuida del RN para incrementar la producción de neutrófilos y trombocitos durante la infección probablemente sea el agravante del trastorno del recuento celular <sup>(22)</sup>. Estudios previos han informado que los RN portadores de infección por gérmenes gramnegativos tienen mayor incidencia de neutropenia, **un índice I: T** más alto y recuento plaquetario más bajo, contribuyendo como indicadores de mayor riesgo de gravedad de la enfermedad e incremento de la mortalidad en SNT <sup>(23)</sup>.

Los RNPT tienen niveles bajos de inmunoglobulina G materna circulante debido a la pérdida de la transferencia transplacentaria que ocurre durante el tercer trimestre del embarazo, incluso a pesar de concentraciones adecuadas de inmunoglobulina, las funciones de opsonización y del complemento se reducen en los prematuros <sup>(24)</sup>.

Las barreras epiteliales principalmente en RNPT son inmaduras, las barreras cutáneas y mucosas son delgadas y delicadas, se rompen fácilmente y otorgan una protección disminuida <sup>(25)</sup>. Se ha encontrado que la acidez del entorno gástrico es un mecanismo de defensa importante contra las infecciones, numerosos estudios han sugerido que el aumento iatrogénico del pH gástrico, secundario a la profilaxis de las úlceras de estrés por el uso de antiácidos o el retraso del inicio la alimentación enteral facilita el crecimiento bacteriano, disminuye la colonización bacteriana normal e incrementa la translocación de microorganismos, incrementando el riesgo de enterocolitis necrosante; así como la posibilidad de aspiración en las vías aéreas y la presentación de neumonías <sup>(25,26)</sup>.

Los dispositivos de procedimientos invasivos, como el cateterismo arterial y venoso central, las sondas urinarias, la intubación orotraqueal y los tubos de

alimentación comprometen la barrera epitelial y facilitan la introducción de bacterias del medio externo y promueven su diseminación a la circulación <sup>(26)</sup>.

La NPT a través de una vía venosa central junto con la administración de lípidos es un factor de riesgo independiente para SNT bacteriana y fúngica <sup>(25)</sup>.

La intubación orotraqueal junto con la necesidad de ventilación mecánica son medidas de soporte ampliamente utilizadas en pacientes con situaciones críticas en la UCIN, ya sea secundaria a enfermedad pulmonar o sin ella, promueve la colonización de la vía aérea de microorganismos presentes en la orofaringe e incrementa considerablemente el riesgo de neumonía asociada a la ventilación mecánica, colocándose ésta, como primera causa de infecciones nosocomiales <sup>(27)</sup>.

Son varios los factores de riesgo que predisponen al RN a adquirir SNT siendo el principal y el más importante la inmadurez inmunológica <sup>(26)</sup>.

La colonización del RNT se produce entre el segundo y cuarto día de vida principalmente por microorganismos que habitan las fosas nasales, piel y ombligo, siendo los principales el *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus haemolyticus* y microorganismos que habitan el tracto gastrointestinal como son *Escherichia coli*, lactobacilos y anaerobios <sup>(26,27)</sup>.

Por el contrario, los RNPT ingresados en la UCIN presentan un patrón alterado de colonización; esta se ve retrasada hasta el octavo día de vida y *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter Cloacae* y *Citrobacter sp.* reemplazan a *Escherichia coli* a nivel de la flora intestinal encontrándose también en el tracto aéreo superior, la antibioticoterapia administrada frecuentemente en estos pacientes produce supresión de las bacterias anaerobias y aumenta la posibilidad de colonización con bacterias gramnegativas, especialmente multiresistentes <sup>(24,25,27)</sup>.

La resistencia y la propagación de las bacterias se ha visto directamente relacionada con el uso indiscriminado y continuo de los antimicrobianos, pues se incrementa la presión de selección favoreciendo de esta manera el surgimiento, la



multiplicación y la propagación de cepas resistentes; también se le ha atribuido el incremento de la resistencia a las dosis subóptimas de los antibióticos por la escasez de estos, agravando de esta manera, el fracaso terapéutico <sup>(24, 27)</sup>.

La propagación de los microorganismos multiresistentes se ve incrementada cuando no se llevan a cabo de manera adecuada las prácticas de lavado de manos, precaución al momento de la colocación de los dispositivos invasivos y la limpieza adecuada de los equipos médicos <sup>(27)</sup>.

### **Manifestaciones clínicas.**

El diagnóstico de SNT en el RN es difícil, ya que la mayoría de los signos clínicos son inespecíficos. Lo más preciso es que un examen físico normal y un RN asintomático tienen un elevado valor predictivo negativo <sup>(28,29)</sup>.

Puede ocurrir bacteriemia asintomática, pero esto es infrecuente y más aún si después del examen clínico el RN continúa asintomático. La evaluación frecuente del RN es muy importante para reconocer los signos y síntomas de la SNT <sup>(29,30,31)</sup>.

Los signos y síntomas de la SN son inespecíficos y varían según la edad gestacional, la edad de presentación y la gravedad de la infección. Tabla 1 <sup>(29)</sup>.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la sepsis neonatal.		
Manifestación clínica.	Sepsis precoz.	Sepsis tardía.
Apnea.	+++	+++
Fiebre.	++	+++
Dificultad respiratoria.	+++	+++
Hipoxia.	++	++
Mala alimentación.	++	++
Letargia.	++	++
Irritabilidad	++	++
Hipotermia.	+	++
Cambios del nivel de actividad.	++	++
Hipotensión.	+	+

Vómitos.	+	+
Diarrea.	+	+
Ictericia.	0	+
Convulsiones.	+	+
Cianosis.	+	+

Dentro de los primeros 4 días de vida solo el 10% de los RN con temperatura mayor de 37.8°C tiene un hemocultivo positivo, la hipotermia o la fiebre tienen tan solo un valor predictivo del 20% y los signos cardiovasculares del 33% <sup>(32,33,34)</sup>. La apnea, bradicardia y alteraciones de la variabilidad de la frecuencia cardiaca suelen ser indicadores clínicos tempranos de SNT <sup>(33,34)</sup>.

Los signos clínicos de sepsis son un indicador más sensible que los parámetros hematológicos de laboratorio <sup>(34)</sup>, cuando el RN esta asintomático; la posibilidad de que padezca sepsis es casi nula en presencia de factores de riesgo. Tabla 2 <sup>(29)</sup>.

Signo clínico.	Prevalencia.	Valor predictivo positivo.
Apneas/bradicardia.	54.8	14.5
Síntomas digestivos.	46.3	13.9
Requerimientos de O2.	36.6	16.8
I: T mayor de 2.	33.1	16.7
Aumento de soporte respiratorio.	29.2	17.4
Intolerancia alimentaria.	25.4	15.4
Letargia/hipotonía.	22.7	19.6
Glóbulos blancos mayores a 20,000.	22	15.1
Inestabilidad térmica.	10.8	10.2

Acidosis metabólica.	8.6	22.4
Hiperglicemia.	8.3	18.2
Neutropenia (menor a 1500),	8	20.7
Hipotensión.	4.6	31.3

A raíz del bajo valor predictivo clínico de la presencia de síntomas, se siguen explorando otras pruebas que puedan ayudar en la detección precoz en casos en los que se sospeche SNT <sup>(34,35 36)</sup>.

### **Fisiopatología.**

La mayor parte de la susceptibilidad, frecuencia y severidad de la SN es secundaria a las características del sistema inmune propias de la EG. Debido al tiempo que necesita la maduración del sistema inmune adaptativo, los mecanismos de defensa en los RN se fundamentan en la respuesta de su sistema inmune innato <sup>(37, 38)</sup>.

Los RNPT menores de 32 semanas de gestación (SDG) tienen el sistema inmune innato inmaduro, lo que los vuelve susceptibles a procesos infecciosos; por lo que hasta el 25% de los RNPT menores de 32 SDG desarrollan una infección dentro de su periodo neonatal <sup>(38)</sup>.

El sistema inmune inmaduro de los RN muestra diferencias cuantitativas y cualitativas en comparación con los de mayor edad, que determinan las respuestas frente a estímulos patógenos <sup>(38, 39)</sup>.

La cantidad de linfocitos T y B circulantes diferenciados a células de memoria y efectoras alcanzan hasta el 10% del total de linfocitos del RN, los neutrófilos representan una cifra pequeña de leucocitos circulantes en los pacientes menores de 32 SDG, además tienen defectos de la actividad fagocitaria, del reclutamiento celular, de la expresión de moléculas de adhesión y liberación de moléculas antimicrobianas y especies reactivas de oxígeno <sup>(39)</sup>.

Los RNPT carecen de la capacidad de formación de redes extracelulares y péptidos antimicrobianos que se encargan de la ejecución de los microorganismos mediante las especies reactivas de oxígeno; la restricción en la depuración de estos componentes permite el empeoramiento de la infección <sup>(40)</sup>.

Los factores del sistema de complemento también están disminuidos en los RNPT restringiendo el reconocimiento, opsonización y aclaramiento de microorganismos. Existen tres subtipos de monocitos, dependiendo de la expresión de CD14 y CD16 en la superficie; antes de las 29 SDG, su expresión está disminuida; limitando el reconocimiento inmune y presentación antigénica de estas células <sup>(40, 41)</sup>.

En los menores de 24 SDG la actividad de los receptores de reconocimiento de patrones es poco detectada; se sabe que esta incrementa a partir de la semana 33 de gestación; alcanzando niveles similares a los RNT; se produce activación de los receptores Toll-Like 7, 8 y 9, posteriormente los citoplasmáticos llamados receptores de dominio de oligomerización por unión de nucleótidos y los receptores NOD-Like seguidos de los receptores Toll-Like extracelulares 1,2, 4 y 5 <sup>(40)</sup>.

La actividad del TLR 2 tiene una función importante en el reconocimiento de *Staphylococcus coagulasa negativa*, sin embargo, esta se desarrolla en edades tardías en la gestación; las células presentadoras de antígenos producen IL-6, IL1B e IL-23 con la finalidad de evitar la invasión de mucosas y de los gérmenes intracelulares, pero están disminuidas en cantidad en RN menores de 29 SDG <sup>(39, 40)</sup>.

En los pacientes RN las funciones como la liberación de IFN- $\gamma$ , factores citolíticos y la degranulación propias de las células NK están disminuidas en comparación con los individuos de mayor edad <sup>(41)</sup>.

La microflora del útero, la placenta, el canal vaginal y la piel cambia al acercarse el nacimiento y es importante en la protección del RN contra las infecciones, los pacientes que son obtenidos por parto vaginal son colonizados por la flora bacteriana materna; en el caso de los RNPT, más del 50% son obtenidos vía

abdominal <sup>(39,40)</sup>; alterando de esta manera la colonización; estos pacientes además de la prematurez presentan otros factores de riesgo asociados, como déficit nutricional, exposición prolongada a regímenes de antibióticos los cuales contribuyen a alterar la colonización normal; aumentando el riesgo de SNT <sup>(41)</sup>.

La SN se caracteriza por presentar una respuesta inmune exagerada o suprimida, inicia con el reconocimiento de los microorganismos patógenos por los receptores de las células del huésped; provocando una liberación de citocinas inflamatorias como el TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-6 y la IL-8; dando lugar a la primera fase de la infección <sup>(41)</sup>; la estimulación de diferentes células como plaquetas, células endoteliales y neutrófilos genera la producción de mediadores inflamatorios incluyendo las proteínas del complemento y péptidos vasoactivos lo cual contribuye a la respuesta inflamatoria sistémica <sup>(41)</sup>.

La elevación exagerada de estos mediadores inflamatorios provoca una tormenta de citocinas, que se asocia con la falla multiorgánica; la disfunción inmune está relacionada con la progresión de la enfermedad debido a la poca actividad de las poblaciones de las células reguladoras encargadas de impedir la respuesta inflamatoria excesiva <sup>(41)</sup>.

El estrés oxidativo resultado de la respuesta del huésped a la presencia de las endotoxinas de los patógenos gramnegativos y grampositivos es el encargado de la activación de los radicales libres y citocinas proinflamatorias <sup>(42)</sup>; los RN son susceptibles a menor actividad antioxidante debido a que tienen niveles disminuidos de vitamina E, b-carotenos, así como grupos sulfhidrilo propiciando un desbalance oxidativo y proinflamatorio <sup>(41, 42)</sup>.

Durante el proceso de la SN, la cascada de la coagulación inicia con el incremento de la expresión de factores tisulares en las células como los neutrófilos, monocitos en el endotelio <sup>(43)</sup>, provocando una elevación de las proteínas de la coagulación como el complejo trombina-antitrombina, el factor inhibidor del plasminógeno y el complejo plasmina-a2 anti-plasmina estos desórdenes en la cascada de coagulación pueden ir desde procesos de

hipercoagulabilidad como mecanismo para limitar la infección, hasta fenómenos como el tromboembolismo y coagulación intravascular diseminada (CID) <sup>(40,43)</sup>.

En las infecciones por gramnegativos, el lipopolisacárido de la membrana celular induce la activación de factores trombóticos como la tromboplastina en el endotelio propiciando el desarrollo de CID, los eventos de hemorragias son debidos a depleción importante del número de plaquetas y factores de coagulación por fenómenos de consumo incrementado <sup>(43)</sup>.

La mielopoyesis neonatal disminuye de manera importante, llevando al RN a una depleción del número de neutrófilos, siendo esto muy frecuente en las infecciones por gérmenes gramnegativos, afectando dramáticamente a la capacidad antimicrobiana <sup>(44)</sup>; ocurren procesos de agregación de neutrófilos en el espacio vascular, lo que lleva consigo disminución de la diapédesis, incremento de la depleción de las reservas en la médula ósea y aumento de fenómenos de perfusión tisular teniendo como resultado final disfunción orgánica <sup>(44,45)</sup>.

La producción de sustancias vasodilatadoras por los mastocitos y otras células en respuesta a la infección está asociada con progresión a choque; la activación incrementada secundaria a la infección de varias sustancias como citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión, prostaglandinas, histamina, bradicinina y péptidos vasoactivos conlleva a vasodilatación, fuga de líquidos y proteínas, daño endotelial, hipovolemia y choque séptico <sup>(45)</sup>.

La capacidad de autorregulación del corazón neonatal se ve comprometida, existe limitación para incrementar la precarga, poscarga y la contractilidad con posterior vasoregulación anormal e incremento del consumo de oxígeno y del gasto cardiaco promoviendo un círculo vicioso que ocasiona depleción de las funciones celulares resultando en hipoxia, generación de especies reactivas de oxígeno y muerte celular <sup>(45)</sup>.

### **Diagnóstico.**

A pesar de las nuevas técnicas moleculares diagnosticas para el descubrimiento de microorganismos patógenos en sangre, la toma de hemocultivo en sangre

periférica sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de SN; a pesar de esto, su sensibilidad es menor del 100% y su resultado depende del sitio de toma, y del volumen de sangre extraída <sup>(46)</sup>.

Para considerar el diagnóstico de SNT también debemos incluir la clínica del paciente, sus factores de riesgo, así como exploraciones complementarias.

### **Análisis de sangre.**

**Hemograma:** Alteraciones en el recuento de leucocitos como leucopenia, neutropenia, leucocitosis y el incremento del índice I/T se asocian con incremento de la posibilidad de adquirir SN; los parámetros bioquímicos mayormente utilizados son la neutropenia, el índice I/T mayor de 0.2 y la trombocitopenia <sup>(5,46)</sup>.  
Tabla 3 y 4 <sup>(45,29)</sup>.

Leucocitos totales.	Mayor de 30,000/ mm3. Menor de 5,000/mm3.
Neutrófilos.	Mayor de 15,000/mm3. Menor de 5,000/mm3.
Índice I/T.	Mayor de 0.2.
Trombocitopenia.	Menor de 100,000/mm3.

Variable	Sensibilidad %	Especificidad %	Valor predictivo positivo %	Valor predictivo negativo %
Leucopenia menor de 5000/mm3	13	90	50	58
Leucocitosis mayor de 15,000/mm3	30	75	50	60
Neutropenia menor de	13	87	44	57

1500/mm3.				
Neutrofilia mayor de 7500/mm3	43	80	44	58
Trombocitopenia	36	92	78	66

Proteína C reactiva (PCR): Este reactante de fase aguda suele tener valores normales en la fase inicial de la infección, por lo que se deberán hacer tomas seriadas en las 24-48 horas iniciales de los síntomas con la finalidad de incrementar su sensibilidad, también es útil en el seguimiento y monitorización de la respuesta al tratamiento. El valor normal de PCR es menor de 1 mg/dl <sup>(5,46)</sup>.

Procalcitonina (PCT): Esta se eleva de manera importante a partir de las 2-4 horas del inicio de la infección con un pico entre las 6-8 horas. La vida media de la PCT es de 24-30 horas, sin embargo, a las 8-12 horas los valores tienden a estabilizarse y se mantienen incrementados de 24-72 horas a pesar del inicio del tratamiento antimicrobiano <sup>(5, 46)</sup>.

El punto de corte de la PCT se ve afectado por la edad postnatal y la edad gestacional, siendo sus valores más elevados en menores de 32 SDG y edad postnatal de 7-30 días; se ha determinado que un valor mayor de 2.4 ng/dl puede incrementar el diagnóstico de SNT en RN menores de 1500 g, antes de su confirmación por hemocultivo, asimismo en RN mayores de 1500 g, un valor de PCT menor de 2.4 ng/dl sugiere que la infección es muy poco probable <sup>(46,47)</sup>.  
Tabla 5 <sup>(46)</sup>.

Tabla 5. Valores de PCT en pacientes con sospecha de SNT.	
PCT menor de 0.5 ng/ml.	Bajo riesgo de infección bacteriana.
PCT 0.5-1.99 ng/dl.	Riesgo moderado de infección bacteriana.
PCT mayor de 2 ng/ml.	Riesgo alto de infección bacteriana.



Se deberán realizar determinaciones de PCR y PCT entre las 12-24 horas para el seguimiento con monitorización cada 24 horas hasta que los valores comiencen a disminuir, antes de suspender la terapia antimicrobiana deberá haber normalización de los valores <sup>(5,46)</sup>.

Gasometría: La acidosis metabólica de etiología inexplicable o la hiperlactatemia (mayor de 2 mmol/l) puede estar presente en la SNT <sup>(47)</sup>.

### **Microbiología.**

**Hemocultivo:** Es el patrón de referencia para el diagnóstico, pese a sus limitaciones, debido a la imposibilidad para extraer volúmenes sanguíneos adecuado. Su sensibilidad se ve incrementada con el volumen de sangre, pues se ha establecido que por cada mililitro extra de sangre que se cultiva; se ve incrementada la tasa de positividad hasta un 0.6-4.7%. Para optimizar el rendimiento del hemocultivo se recomienda extraer al menos 1 ml de sangre en pacientes menores de 2500 g de peso y 2 ml en mayores de 2500 g <sup>(48, 49)</sup>.

Si la clínica del paciente o su estado hemodinámico no muestra mejoría, presenta fiebre o se decide cambiar el régimen antimicrobiano se debe tomar una nueva muestra de hemocultivo para optimizar el diagnóstico; la muestra debe ser obtenida por venopunción periférica de dos sitios diferentes en un periodo breve de tiempo entre uno y otro y evitar siempre que se pueda manipular los catéteres centrales. El tiempo de incubación para que el hemocultivo muestre positividad difiere según el tipo de microorganismo y del método de cultivo; puede suceder en 6-18 horas o hasta 3 días, si el inicio del crecimiento en hemocultivos necesita más de 3 días; se debe considerar que puede tratarse de contaminación <sup>(48,49)</sup>.

La presencia de contaminantes es más probable cuando <sup>(29)</sup>:

1. Crecen múltiples especies en el mismo hemocultivo.
2. Diferentes especies crecen en dos hemocultivos diferentes.
3. Solamente uno de los hemocultivos resulta positivo.

4. Inadecuados cuidados del sitio de obtención del hemocultivo y del lavado de manos.

**Cultivos de cualquier foco potencial:** Pus, exudado ocular, exudado de herida quirúrgica <sup>(47)</sup>.

**Cultivo de punta de catéter:** Solo se deberá obtener cultivo si se extrae el catéter por sospecha de infección, no se recomienda realizar de manera rutinaria <sup>(47)</sup>.

**Sedimento en orina:** Se debe obtener solo en pacientes con sintomatología o signos clínicos de SNT no portadores de catéter venoso, en los que se sospeche de candidiasis o en los portadores de sonda vesical <sup>(29, 47)</sup>.

Se define como alterado si se encuentran más de 30 leucocitos/UL o presencia de levaduras; se deberá valorar repetir la muestra si esta no fue tomada en condiciones óptimas; de continuar alterado está indicado tomar urocultivo de preferencia por sondaje o punción supra púbica <sup>(47)</sup>.

La incidencia de infecciones de tracto urinario (ITU) se estima en 0.5 a 1% para los RNT y de 3-5% en los RNPT, la proporción de complicaciones y recurrencia se eleva en pacientes con reflujo vesicoureteral <sup>(29)</sup>.

El diagnóstico de ITU se confirma con la presencia de al menos  $5 \times 10^4$  UFC/ml, en orina obtenida por catéter ureteral o punción supra púbica con técnica estéril <sup>(29)</sup>.

**Punción lumbar:** La meningitis neonatal es poco frecuente sin embargo se asocia a elevada mortalidad y discapacidad. La incidencia de meningitis es de 0.2-0.3 % nacidos vivos, pero en RNPT es de 0.5-1.4%. La punción lumbar es crucial para el diagnóstico y se recomienda en mayores de 72 horas sintomáticos, con sospecha de meningitis y empeoramiento de las pruebas bioquímicas a pesar del tratamiento <sup>(48, 49)</sup>. Tabla 6 <sup>(29)</sup>.

Parámetros.	RNPT	RNT
Leucocitos/mm <sup>3</sup>	Menor de 40	Menor de 30
Neutrófilos %	Menor de 70	Menor de 60
Proteínas mg/dl	Menor de 250	Menor de 170
Glucosa mg/dl	Mayor de 30	Mayor de 40
Glucosa LCR/sangre %	Mayor de 50	Mayor de 50

**Aspirado bronquial:** En pacientes bajo ventilación mecánica, no se recomienda el aspirado traqueal de rutina ya que sobre diagnostica la infección respiratoria asociada a la ventilación e incrementa el uso de antimicrobianos injustificados (47,48).

Se puede considerar el diagnóstico de neumonía asociada a ventilación mecánica cuando haya parámetros clínicos y analíticos, radiografía compatible y cultivo positivo con más de 10<sup>3</sup> colonias/ml en un lavado bronco alveolar (LBA) utilizando catéter protegido no broncoscópico; en aquellos en los que no sea posible llevar a cabo el LBA se puede optar por un aspirado traqueal con técnica estéril con más de 10<sup>5</sup> UFC/ml (47,48).

#### **Tratamiento.**

Tratamiento empírico.

Deberá ser empleado de acuerdo con la epidemiología del centro hospitalario.

De primera línea se recomienda iniciar con una penicilina anti estafilocócica (oxacilina o flucloxacilina) más un aminoglucósido como gentamicina o amikacina dependiendo de la disponibilidad de este; en caso de *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (MRSA) la elección debe ser la vancomicina (49,50).

En casos de RN inestables y en áreas donde la prevalencia de MRSA sea alta se debe considerar la vancomicina y el uso de cefalosporinas de tercera generación (49,50).

Diversos autores afirman que se debe evitar el inicio de terapia empírica con antibióticos de amplio espectro como lo son las cefalosporinas de tercera generación o carbapenémicos y su uso solo debe estar restringido a casos especiales <sup>(51)</sup>.

Se sugiere el inicio de piperacilina-tazobactam en las UCIN en donde haya prevalencia de microorganismos gramnegativos resistentes a los aminoglucósidos como alternativa a las cefalosporinas de tercera generación <sup>(50)</sup>.

El uso empírico de meropenem queda restringido a los siguientes casos:

- Shock séptico en pacientes colonizados por enterobacterias productoras de beta-lactamasas BLEE y/o enterobacterias con hiperproducción de betalactamasas cromosómicas y plasmídicas de tipo AmpC o en brote en la unidad causada por estas bacterias.
- Mala evolución clínica y analítica a pesar del tratamiento antibiótico 48 horas con cefotaxima y amikacina, tras descartar fracaso clínico (absceso, infección del catéter venoso central (CVC), otras complicaciones) <sup>(52)</sup>.

### **Tratamiento dirigido y duración.**

En los pacientes en los que el hemocultivo sea negativo, las analíticas sean de bajo riesgo y la clínica sea atribuida a causas no infecciosas se deberán retirar los antibióticos a las 48-72 horas <sup>(52,53)</sup>.

En los casos en los que la sospecha clínico-analítica sea franca y los cultivos continúen negativos se debe mantener el tratamiento empírico durante 7-10 días siempre y cuando se descarte proceso meníngeo; de lo contrario se deberá continuar el manejo durante 14-21 días dependiendo del microorganismo aislado, si la meningitis es ocasionada por cocos grampositivos se deberá otorgar manejo específico durante 14 días, y si el microorganismo aislado es gramnegativo se deberá considerar 21 días de tratamiento <sup>(52,53)</sup>.

En los casos de SNT comprobada microbiológicamente, el tratamiento empírico deberá ajustarse al antibiograma debiendo disminuir el espectro antibiótico de preferencia a monoterapia teniendo en cuenta la mayor sensibilidad antibiótica <sup>(52)</sup>.

En ITU se debe otorgar manejo específico durante 10-14 días, si la meningitis fue descartada <sup>(51)</sup>.

## **Planteamiento del problema**

La SN es un problema de salud pública a nivel mundial que, además; alcanza gran relevancia debido a que se encuentra dentro de las tres principales causas de muerte en el periodo neonatal. En el RN puede semejar otras patologías de este periodo; incluidas también las que se asocian a los cambios que se dan en el periodo de transición, otras patologías neonatales incluyendo los problemas respiratorios, todo esto genera incremento de la morbimortalidad, manejos innecesarios, uso excesivo de antibióticos, así como estancias hospitalarias prolongadas.

En los últimos tres años en los departamentos clínicos de la división de pediatría se han presentado brotes de SNT, siendo el principal microorganismo identificado un gramnegativo como la *Klebsiella pneumoniae*; de estos brotes nos ha llamado la atención que no todos son pacientes prematuros menores de 34 SDG ni todos tienen los factores de riesgo conocidos como son: uso de NPT de 7 días, ayuno prolongado, catéteres centrales y soporte respiratorio entre otros.

Por lo anterior establecemos la siguiente pregunta de investigación:

### **Pregunta de investigación.**

¿Cuáles son la mortalidad, la prevalencia y las características epidemiológicas y clínicas más frecuentes en los recién nacidos con sepsis neonatal tardía por gramnegativos?

### Justificación

De acuerdo con los datos de la organización mundial de la salud (OMS), la sepsis afecta anualmente cerca de 31 millones de personas, 3 millones de RN y 1.2 millones de niños. Los reportes de mortalidad a nivel mundial rondan entre el 30 y 80%, se reconoce por la OMS que mueren anualmente por sepsis cerca de 6 millones de personas.

La SN es una causa importante de morbilidad y mortalidad en cualquier etapa de la vida. La SNT afecta a un gran porcentaje de pacientes hospitalizados en los departamentos clínicos de la división de pediatría, siendo más frecuentes las áreas clínicas de prematuros, CANI, CAI, NPT y la UCIN.

La mayor parte de los RN afectados son prematuros o de bajo peso al nacer, sin embargo, la SNT también afecta a los recién nacidos prematuros tardíos y a término.

En el hospital de Gineco Obstetricia del Centro Médico Nacional la Raza durante los últimos 3 años los números de nacimientos, de RNT, RNPT e inmaduros; así como el porcentaje de prematurez se describe en la tabla 7.

Año	2019	2020	2021
No de RN vivos	4600	3870	4151
No de término	3121	2652	2814
No de prematuros	1251	1078	1177
No de inmaduros	228	140	165
% de prematurez	32.15	31.4	32.32

(Informe anual de pediatría del año 2021)

Como puede verse en el hospital nacen muchos pacientes RNPT y RN inmaduros los cuales son de alto riesgo para desarrollar SNT.

Con este estudio pudimos establecer la prevalencia, la mortalidad, pero sobre todo conocer las características epidemiológicas y clínicas más frecuentes, en nuestra

población de RN; principalmente en los RNPT la cual es mayor a lo reportado por la OMS (31% vs 10%). El hospital concentra nacimientos prematuros procedentes de embarazos de alto riesgo, la mayoría no controlados, y al conocer estas características podremos establecer estrategias de prevención, incluso de control tanto de las infecciones aisladas como de los brotes y encaminarnos a una atención de calidad del paciente prematuro.

Adicionalmente logramos conocer los principales gérmenes gramnegativos que ocasionan SNT en esta unidad hospitalaria; y nos permitirá actuar de manera oportuna y en base a la estadística institucional para poder reducir las tasas de mortalidad por esta causa, como evidente beneficio a la población de RN.



## **Objetivos**

### **Objetivo general.**

Describir la mortalidad, la prevalencia y las características epidemiológicas y clínicas más frecuentes en los recién nacidos con sepsis neonatal tardía por gramnegativos.

### **Objetivos específicos.**

- Obtener la prevalencia de SNT ocasionada por microorganismos gramnegativos.
- Determinar la mortalidad en pacientes recién nacidos con SNT por gramnegativos.
- Conocer las características epidemiológicas y clínicas más frecuentes en los recién nacidos con SNT ocasionada por microorganismos gramnegativos.

### **Objetivos secundarios.**

- Enlistar los principales microorganismos gramnegativos que causan SNT.
- Establecer la frecuencia de las características epidemiológicas y clínicas en los recién nacidos con SNT ocasionada por microorganismos gramnegativos.

### **Hipótesis**

En los pacientes con sepsis neonatal tardía por microorganismos gramnegativos ingresados a los departamentos de la división de pediatría:

1. La prevalencia de SNT será del 2% entre el primero de enero de 2019 al 31 de diciembre de 2021. (Informe anual de pediatría del año 2021)
2. La mortalidad por SNT secundaria a gérmenes gramnegativos en nuestro hospital será del 0.5 % <sup>(5)</sup>.

## **Materiales y métodos**

### **Diseño del estudio.**

Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y transversal.

### **Lugar o sitio del estudio.**

Departamentos clínicos de la división de pediatría incluyendo servicio de prematuros, CANI, CAI, NPT y UCIN de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” Centro Médico Nacional “La Raza”.

### **Periodo del estudio.**

En el periodo comprendido del 1 de enero de 2019 al 31 de diciembre de 2021.

### **Universo de trabajo.**

Todos los registros clínicos de recién nacidos que ingresaron a los departamentos clínicos de la división de pediatría incluyendo servicio de prematuros, CANI, CAI, NPT y UCIN durante el periodo comprendido de 1 de enero de 2019 al 31 de diciembre de 2021 con diagnóstico de sepsis neonatal tardía causada por microorganismo gramnegativo corroborada por hemocultivo.

### **Criterios de inclusión.**

- Registros clínicos de recién nacidos con SNT por gramnegativos demostrada por hemocultivo durante el periodo de estudio.

### **Criterios de no inclusión.**

- Registros clínicos de recién nacidos con hemocultivo con dos o más gérmenes aislados.

### **Criterios de exclusión.**

- Registros clínicos de pacientes ingresados con expediente extraviado.
- Registros clínicos de pacientes que se trasladaron al hospital General antes de completar su seguimiento en los departamentos correspondientes.
- Registros clínicos que no cumplan con las variables de lista de cotejo.

### **Procedimientos.**

El estudio se llevó a cabo en los departamentos clínicos de la división de pediatría incluyendo servicio de prematuros, CANI, CAI, NPT y UCIN de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” Centro Médico Nacional “La Raza”.

Las doctoras Crisell Donath y Herminia Uscanga:

1. La Dra. Donath acudió al departamento de bacteriología de esta unidad y obtuvo de las fuentes primarias de información, las cuales son las libretas de reporte de hemocultivos; los resultados que fueron positivos para gérmenes gramnegativos y a que pacientes correspondieron.
  2. Con esta información la Dra. Donath acudió al archivo clínico a solicitar los expedientes que no se encuentren en el archivo electrónico del servicio con el fin de obtener la información referente a las variables en estudio.
  3. Se vació la información a las hojas de colección de datos ver Anexo 3.
  4. La Dra. Donath transcribió estos datos a una hoja de Excel creada para tal fin.
1. Las doctoras Donath y Uscanga elaboraron la base de datos en SPSS 25 y llevaron a cabo el análisis estadístico.
  2. Las investigadoras redactaron el informe final y el manuscrito para publicación de los resultados.

**Aspectos estadísticos.**

Procesamiento de datos.

Para la estadística descriptiva se utilizó: en las variables cualitativas frecuencias y porcentajes y para las cuantitativas medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y de dispersión (desviación estándar e intervalos intercuartiles). Se usó paquete estadístico SPSS versión 20.

**Tamaño de muestra.**

Se estudió a todos los recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal tardía que cumplieron con los criterios de selección en el periodo de tiempo propuesto no se calculó tamaño de muestra.

Los pacientes RN con diagnóstico de SNT en nuestro hospital es de aproximadamente 1 a 2 casos por mes, por lo que en base a los datos obtenidos se logró el tamaño de muestra esperada, contemplando un total de 114 pacientes.

### Variables.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de Variable	Unidad de medición
<b>Variables descriptoras</b>				
Mortalidad	Número de personas que mueren en un lugar y en un período de tiempo determinados en relación con el total de la población <sup>(54)</sup> .	Fallecimiento del RN durante su hospitalización en los primeros 28 días de vida.	Cualitativa nominal	Si No
Bacteria gramnegativa	Bacterias que no se tiñen de azul oscuro o violeta por la tinción de Gram <sup>(48)</sup> .	Especie de microorganismo gramnegativo aislado en el hemocultivo.	Cualitativa nominal	Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia, Acinetobacter baumannii.
Edad gestacional (Capurro)	Escala que utiliza cinco características somáticas: 1) La formación del pezón, 2) La textura de la piel, 3) La forma de la oreja, 4) El tamaño de la glándula mamaria y 5) Los surcos plantares, además de los signos neurológicos 1) El signo	Escala que se usó durante la evaluación neonatal y que se consiguió en la nota de atención inicial.	Cuantitativa continua	Semanas

	de la bufanda y II) el signo de la cabeza en gota <sup>(55)</sup> .			
Peso al nacer	Valor de la masa corporal del neonato, considerado en la primera hora de vida <sup>(55)</sup> .	Se basa en la medición asignada al nacimiento mediante básculas, tomada de historia clínica neonatal.	Cuantitativa continua	Gramos
Sexo	Diferencias y características biológicas, anatómicas, fisiológicas y cromosómicas de los seres humanos que los definen como hombres o mujeres <sup>(56)</sup> .	Género masculino, femenino o indeterminado que se consiguió en la historia clínica neonatal.	Cualitativa nominal	Masculino Femenino Indeterminado
Dificultad respiratoria	Cuadro clínico caracterizado por taquipnea, cianosis, quejido, retracción subcostal y grados variables de compromiso de la oxigenación <sup>(57)</sup> .	Presencia de grado variable de dificultad para respirar valorado por la escala de Silverman Anderson al momento del diagnóstico de SNT. 1-2 puntos: leve 3-4 puntos: moderada 5 o más puntos: grave	Cualitativa ordinal	Leve Moderada Grave
Nutrición	Método de alimentación	Si el paciente	Cualitativa	Si

parenteral	que evita el tracto gastrointestinal. Se suministra a través de una vena, una fórmula especial que proporciona la mayoría de los nutrientes que el cuerpo necesita <sup>(58)</sup> .	necesitó este tipo de nutrición tomado de las notas en el expediente clínico.	a nominal	No
Días de nutrición parenteral.	Periodo de tiempo que el paciente requirió nutrición parenteral hasta su retiro <sup>(58)</sup> .	Cantidad de días que un paciente ameritó la nutrición parenteral durante la hospitalización y será expresada en días, tomado de las notas en el expediente clínico.	Cualitativa nominal	Menos de 7 días. 7 o más días.
Ayuno	Condición metabólica en la cual no se ingiere ningún tipo de alimento por la vía enteral <sup>(58)</sup> .	Si el paciente estuvo sin ingerir alimento por vía enteral tomado de las notas del expediente clínico.	Cualitativa nominal	Si No



Días de ayuno	Periodo de tiempo que pasó el paciente en ayuno <sup>(58)</sup> .	Cantidad de días que un paciente se mantuvo en ayuno durante la hospitalización y será expresada en días tomado de las notas en el expediente clínico.	Cualitativa nominal.	Menos de 3 días 3 o más días
Ventilación mecánica	Recurso terapéutico de soporte vital respiratorio, que ha contribuido en mejorar la sobrevivencia de los pacientes en estado crítico, sobre todo aquellos que sufren insuficiencia respiratoria aguda <sup>(59)</sup> .	Si el paciente necesitó o no soporte mecánico artificial tomado en cuenta desde el inicio de la hospitalización hasta su retiro, tomado de las notas del expediente clínico.	Cualitativa nominal	Si No
Días de ventilación mecánica.	Periodo de tiempo que el paciente requirió apoyo mecánico ventilatorio hasta su retiro <sup>(59)</sup> .	Cantidad de días que un paciente ameritó la ventilación mecánica durante la hospitalización y será expresada en días, tomado de las notas en el expediente clínico.	Cualitativa nominal	Menos de 5 días 5 o más días

Catéter central de inserción periférica	Dispositivo intravenoso central de acceso periférico. A través de una vena de la extremidad superior del paciente se inserta una sonda y se canaliza hasta la vena cava superior, antes del corazón <sup>(60)</sup> .	Si el paciente necesitó este tipo de acceso central tomado de las notas en el expediente clínico.	Cualitativa nominal	Si No
Días de catéter central de inserción periférica	Periodo de tiempo que el paciente requirió catéter central de inserción periférica hasta su retiro <sup>(60)</sup> .	Cantidad de días que el paciente necesitó el catéter central de inserción periférica durante la hospitalización y será expresada en días tomado de las notas en el expediente clínico.	Cuantitativa discreta	Días
Omeprazol	Fármaco que inhibe la secreción de ácido en el estómago. Se une a la célula parietal gástrica, inhibiendo el transporte final de H <sup>+</sup> al lumen gástrico <sup>(61)</sup> .	Si el paciente necesitó este tratamiento durante la primera semana de vida tomado de las notas en el expediente clínico.	Cualitativa nominal	Si No
Tiempo de hospitalización	Período de tiempo que una persona enferma pasa en un hospital hasta obtener el alta médica <sup>(62)</sup> .	Días que estuvo el paciente hospitalizado desde su nacimiento hasta su egreso.	Cuantitativa discreta	Días

Antibióticos en la primera semana de vida	Medicamento que se utiliza para prevenir y tratar las infecciones bacterianas <sup>(63)</sup> .	Tipo de antibiótico utilizado durante la primera semana de vida tomado de las notas en el expediente clínico.	Cualitativa nominal	Penicilinas Aminoglucósidos Cefalosporinas Carbapenémicos Glucopéptidos
Días de antibióticos en primera semana de vida	Periodo de tiempo que pasó el paciente bajo el tratamiento antibiótico durante su primera semana de vida <sup>(63)</sup> .	Cantidad de días que el paciente se mantuvo bajo terapia antibiótica.	Cuantitativa discreta	Días

## **Aspectos éticos**

(a) De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, se considera una investigación SIN RIESGO ya que se emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos sin realizar ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio.

(b) Los procedimientos se apegan a las normas éticas, al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud y a la declaración de Helsinki y sus enmiendas.

(c) Dado que se trata de un estudio retrospectivo con revisión de registros clínicos para fines de atención médica, dado que los pacientes en el momento de la recopilación de los datos, todos habrán sido manejados con anterioridad y egresados del hospital, de tal manera que ninguno se encontrará hospitalizado, dado el tipo de estudio, el investigador responsable, asume la obligación de que la confidencialidad de las participantes se resguardará de manera estricta, solicitamos a los Comités de Ética e Investigación y al de Investigación en Salud y se autorizó que permita que se llevara a cabo sin consentimiento informado.

(d) Los pacientes que participaron en el estudio no obtendrán ningún beneficio, sin embargo, el conocimiento médico resultante, se espera nos permita identificar a los RN en un futuro, que cuenten con las características epidemiológicas y clínicas descritas en este estudio y que presentaron sepsis neonatal tardía por gérmenes gramnegativos. Dado que se trata de un estudio sin riesgo en el que sólo se van a revisar de manera retrospectiva registros clínicos con resguardo de la confidencialidad, el balance riesgo-beneficio es adecuado.

(e) En todo momento se preservará la confidencialidad de la información de las participantes, ni las bases de datos ni las hojas de colección contendrán información que pudiera ayudar a identificarlas, dicha información será conservada en registro aparte por el investigador principal bajo llave, de igual forma al difundir los resultados de ninguna manera se expondrá información que pudiera ayudar a

identificar a las participantes. Lo anterior aplica particularmente cuando se usen fotografías corporales, en cuyo caso se hará una carta exprofeso para tal fin.

(g) La muestra estuvo conformada de acuerdo con lo reportado en la estadística de nuestro hospital por todos los recién nacidos con sepsis neonatal tardía por gram negativo comprobada por hemocultivo en los que se haya aislado un germen identificado como gramnegativo cumpliendo los criterios de selección.

(h) Forma de otorgar los beneficios a las participantes: No aplica.

## **Recursos, financiamiento y factibilidad**

### **Recursos humanos.**

La doctora Herminia Uscanga Carrasco, jefa del servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, es médico especialista en Pediatría con subespecialidad en Neonatología, tiene maestría en administración de hospitales y salud pública, está terminando el doctorado en alta dirección, tiene 29 años de experiencia clínica, con 6 tesis dirigidas y 5 como coautora, con 10 artículos científicos publicados en revistas indexadas y con factor de impacto.

La Dra. Crisell Arely Donath Benítez es Licenciada en medicina, con posgrado en la especialidad de pediatría y actualmente cursa el segundo año de la especialidad de rama de neonatología.

El Servicio de Neonatología cuenta con personal médico y de enfermería altamente capacitado en el manejo de recién nacidos prematuros.

### **Recursos físicos.**

Los gastos de computadora, papelería, impresora, paquetería de cómputo y estadística corrieron a cargo de los investigadores por lo que no se previó la necesidad de solicitar algún tipo de financiamiento.

En este estudio no se requirió de ningún tipo de financiamiento.

En nuestra institución se tiene un promedio anual de 4207 nacimientos, con un porcentaje de prematuridad del 32%; se estimó un aproximado de 24 RN con sepsis neonatal tardía por año; siendo los más frecuentes los RNPT.

Por lo anterior, se consideró factible de realizar en nuestra unidad.

**Cronograma de actividades**  
**Mortalidad, prevalencia y características epidemiológicas y clínicas más frecuentes en los recién nacidos con sepsis neonatal tardía por gramnegativos**

<b>Actividad</b>	<b>Ene-Jun 2022</b>	<b>Jul – Ago 2022</b>	<b>Ago – Dic 2022</b>	<b>Ene 2023</b>	<b>Feb 2023</b>
<b>Búsqueda de referencias documentales.</b>	<b>P / R</b>				
<b>Elaboración de proyec.to de investigación</b>	<b>P / R</b>				
<b>Aprobación por CLEIS y CLIS.</b>		<b>P / R</b>			
<b>Realización de estudio.</b>			<b>P/R</b>		
<b>Organización y análisis de resultados.</b>			<b>P/R</b>		
<b>Redacción de primer borrador de reporte.</b>			<b>P/R</b>		
<b>Redacción de segundo borrador de reporte.</b>			<b>R/R</b>		
<b>Presentación de reporte final y Tesis.</b>			<b>P/R</b>		

**P= PROGRAMADO**

**R= REALIZADO**

## Resultados

Se analizaron un total de 135 expedientes clínicos, de los cuales 21 fueron excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión del trabajo; 10 de los pacientes fueron trasladados al Hospital General antes de completar su seguimiento en los departamentos correspondientes, 7 de los expedientes clínicos no cumplieron con las variables de la lista de cotejo y solo 4 no fueron encontrados y se catalogaron como extraviados.

Se obtuvieron un total de 114 expedientes clínicos analizados, de los cuales 52.6% correspondió al sexo masculino y 47.4% al femenino (Tabla 1).

Se encontró que el rango de las 32-34 semanas fue el más frecuente con un total de 46 pacientes, ocupando un 40.3% del total, seguido de las 35-37 semanas en un 18.4%, en tercer lugar, el rango de las 29-31 SDG ocupando un total de 20 RN correspondiéndole el 17.5%; se reportó que la edad más habitual fueron las 33 SDG, con 17 pacientes (Tabla 2).

En el total de pacientes estudiados, se realizó una fracción de grupos en intervalos de 500 gramos cada uno para determinar el riesgo de sepsis neonatal tardía: De 500 – 999 gramos un 15.8% del total; De 1000 – 1499 gramos 27.2% del total; De 1500 – 1999 gramos 19.3% del total; De 2000 – 2499 gramos 14.9% del total y; Mayores de 2500 gramos 19.3% del total. Por lo tanto, el grupo más afectado fue aquellos RN con un peso de 1000 – 1499 gramos. (Tabla 3).

De los 114 expedientes analizados se reportaron un total de 100 altas por mejoría correspondiendo al 87%, mientras que 14 pacientes fallecieron.

Obteniendo así una tasa de mortalidad del 1.2 %, la prevalencia de SNT fue del 0.9 % (Tabla 4).

De las características clínicas y epidemiológicas de tipo respiratorio, 70 pacientes cursaron con dificultad respiratoria grave al momento del diagnóstico de SNT, lo que correspondió a 61.4% de los pacientes, mientras que el 27.2% cursó con



dificultad moderada y el 11.4% restante se reportó como leve; el 78.2% de los pacientes ameritó ventilación mecánica asistida; obteniéndose un promedio total de  $7.5 \pm 11.9$  días de terapia con ventilador mecánico (Tabla 5).

En lo que corresponde a las características clínicas y epidemiológicas del aparato digestivo se obtuvo que el 94.7% de los pacientes ameritó reposo intestinal; el promedio de ayuno fue de  $7.5 \pm 7.7$  días; tan solo el 35.1% del total de los pacientes precisó terapia con inhibidor de la bomba de protones dentro de la primera semana de vida, mientras que el 64.9% de los pacientes no fue tratado con omeprazol. Un total de 63 pacientes fue manejado con nutrición parenteral, mientras las condiciones abdominales eran las óptimas para el inicio de la alimentación, lo que correspondió al 55.3%, mientras que el 44.7% de los RN no necesitaron de esta terapia, el promedio de días que fue necesario utilizar NPT fue de  $7.7 \pm 9.4$  días (Tabla 6).

Con respecto al uso de dispositivos vasculares de tipo catéter de inserción periférica un 97.4% de los pacientes ameritó su colocación, siendo solo del 3% los pacientes que no necesitaron que se les instalara, se obtuvo un promedio de estancia de este dispositivo de  $32.9 \pm 23.9$  días (Tabla 7).

Del total de los expedientes clínicos revisados, la tasa de días de hospitalización obtenida fue de  $50 \pm 3.2$  días (Tabla 8).

Del total de los pacientes que cursaron con SNT, se reportó que el microorganismo gramnegativo más frecuente fue *Klebsiella Pneumoniae* con un total de 65 hemocultivos positivos, lo que equivale al 57%, siendo BLEE + una cantidad de 23 hemocultivos correspondiendo al 35% y un 64% a BLEE -, en segundo lugar se encontró a *Enterobacter Cloacae* y a *Escherichia Coli* con un total de 18 hemocultivos positivos cada una ocupando un porcentaje del 31.4%; en tercer lugar se aislaron 8 hemocultivos siendo el microorganismo *Pseudomonas Aeruginosa* con un 7 % del total, hubo aislamiento de otros

microorganismos gramnegativos como lo fueron *Stenotrophomonas Maltophilia* y *Enterobacter Absuriae* (Tabla 9).

En lo que respecta a los antibióticos utilizados durante la primera semana de vida; el principal esquema antimicrobiano utilizado fue el de primera línea para sepsis neonatal con un 70.1% para ampicilina y amikacina, siendo el segundo lugar la combinación de cefalosporina de tercera generación más glucopéptido ocupando un 22.8% del total, otras combinaciones de antibióticos utilizadas fueron glucopéptido y aminoglucósido en monoterapia y aminoglucósido más cefalosporina de segunda y tercera generación respectivamente. (Tabla 10).

Género	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	60	52.6%
Femenino	54	47.4%
Totales	114	100%

Semanas de gestación	Total	Porcentaje
26-28	14	12.2%
29-31	20	17.5%
32-34	46	40.3%
35-37	21	18.4%
38-41	13	11.4%
	114	100%
Media	Mediana	Moda
32.9 ± 3.4 SDG	33 SDG	33 SDG

Peso	Total	Porcentaje
500-999 g	18	15.8%

1000-1499 g	31	27.2%
1500-1999 g	22	19.3%
2000-2499 g	17	14.9%
Más de 2500 g	22	19.3%
	114	100%
Media	Mediana	Moda
1800 ± 815	1565	900

	Total	Porcentaje
Defunciones	14	12.3%
Sobrevivientes	100	87.7%

Dificultad respiratoria		Frecuencia	Porcentaje
	Grave	70	61.4%
	Moderada	31	27.2%
	Leve	13	11.4%
Ventilación mecánica			
	Si	83	72.8%
	No	31	27.2%
	Media	Mediana	Moda

Días de ventilación mecánica	7.5 ± 11.9	3	0
------------------------------	------------	---	---

PICC		Frecuencia	Porcentaje
	Si	111	97.4 %
	No	3	2.6 %
	Media	Mediana	Moda
Días de PICC	32.9 ± 23.9	27	27

Ayuno		Frecuencia	Porcentaje
	Si	108	94.7 %
	No	6	5.3 %
Uso de omeprazol	Si	40	35.5%
	No	74	64.9%
Nutrición parenteral	Si	63	55.3%
	No	51	44.7%
	Media	Mediana	Moda
Días de ayuno	7.5 ± 7.7	5	7
Días de NPT	de 7.7 ± 9.4	5	0

	Media	Mediana	Moda
Días de hospitalización	50 ± 3.2	43.5	27

Bacteria	Frecuencia	Porcentaje
Klebsiella Pneumoniae BLEE -	42	36.8%
Klebsiella Pneumoniae BLEE +	23	20.1%
Enterobacter Cloacae	18	15.7%
Escherichia Coli BLEE -	15	13.1%
Pseudomonas Aeruginosa	8	7%
Escherichia Coli BLEE +	3	2.6%
Klebsiella Oxitoca	3	2.6%
Enterobacter Absuriae	1	0.87%
Stenotrophomonas Malthophilia	1	0.87%
Total	114	100%

	Frecuencia	Porcentaje
Aminopenicilina + aminoglucósido	80	70.1%
Cefalosporina de tercera generación + glucopéptido	26	22.8%
Glucopéptido	3	2.62%
Aminoglucósido	2	1.75%
Aminoglucósido + cefalosporina de tercera generación	1	0.87%
Aminoglucósido + cefalosporina de 2da generación	1	0.87%
Aminoglucósido + glucopéptido + cefalosporina de tercera	1	0.87%

generación		
Total	114	100%

### Discusión

Las infecciones constituyen una de las principales causas de muerte en el periodo neonatal. El diagnóstico de sepsis neonatal representa un gran desafío ya que los recién nacidos presentan signos clínicos muy inespecíficos y los exámenes auxiliares tiene baja sensibilidad; al año mueren 7.6 millones de niños menores de 5 años, el 40% de estos corresponden a la edad neonatal, siendo los países en vías de desarrollo los más afectados; la prematuridad y las infecciones son las principales causas de mortalidad neonatal, la tasa de morbilidad en países como México se calcula de 15 a 30 por cada 1000 recién nacidos, siendo la mortalidad entre 25 y 30%, lo cual se atribuye a la menor disponibilidad de UCIN, coincidiendo también con el aumento en el número de RN prematuros que ingresan para su atención en los hospitales.

En comparación con estudios multicéntricos de vigilancia de infecciones nosocomiales en países desarrollados <sup>(7)</sup> como Estados Unidos se informan tasas de 11.4% y en Europa de 8-10%. Existe una gran variación en la incidencia reportada de SN a nivel mundial, con escasez de datos en países de bajos ingresos; en un estudio reportado por Fleischmann et al <sup>(4)</sup> en los países con ingresos medianos y altos, se estima que la SN ocurre en 2200 por cada 100 000 RN, lo que equivale a 3 millones de casos de SN anuales, con una tasa de mortalidad de 11% al 19%.

Sin embargo, estos datos varían de acuerdo con la unidad hospitalaria en donde se reporten, así como a la temporalidad de la infección, en nuestro estudio se encontró una prevalencia de sepsis neonatal tardía del 0.9%.

Las cifras de mortalidad causadas por infecciones nosocomiales en la población neonatal son muy variables y cambian según los centros y países en donde se reporten. En diversos trabajos como los de Wen <sup>(1)</sup> Lawn <sup>(2)</sup> y Oza <sup>(3)</sup> la mortalidad sigue siendo elevada, a pesar de las intervenciones realizadas en diversos centros; el diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado son necesarios para

disminuir la mortalidad y morbilidad ocasionados por esta entidad, en nuestro estudio encontramos una tasa de mortalidad del 1.2 %, sin embargo, se ha observado un incremento de la prevalencia de SNT conforme a los años, esto podría estar asociado según lo reportado por Shah y Yoon et al <sup>(14)</sup>, a la necesidad de utilizar procedimientos invasivos, las largas estancias hospitalarias en la UCIN, aunado a la inmadurez inmunológica del RN, principalmente del prematuro permitiendo aparezcan infecciones adquiridas en el hospital.

Según Makhoul, Sujov y Smolkin <sup>(15,16)</sup> los recién nacidos con muy bajo peso al nacer tienen 2.69 veces más riesgo de infección que los de mayor peso y cerca del 50% de las infecciones nosocomiales se presentan en este grupo.

En nuestro estudio se calculó un aproximado de 9.5 casos por cada 10,000 RN vivos, siendo los RN prematuros con edad gestacional menor de 34 SDG y los menores de 2000 g los más frecuentemente afectados, con una edad gestacional promedio de 33 semanas, esto concuerda con estudios previos como los comentados por Fanaroff <sup>(30)</sup>, Baker y Jonhson <sup>(31)</sup> en donde se demuestra que la población de RN prematuros y de bajo peso al nacer siguen encabezando la lista de pacientes más susceptibles para adquirir infección intrahospitalaria.

Los RN principalmente los prematuros y los de bajo peso, se encuentran sometidos a procedimientos invasivos ya sean diagnósticos o terapéuticos, que de manera inevitable rompen las barreras de protección, exponiendo a los pacientes a la entrada de diversos microorganismos que pueden causar infecciones graves, la ruptura de la barrera dérmica, aunada al sistema inmunológico inmaduro favorecen la generación de infecciones bacterianas y fúngicas graves.

Al relacionar la sepsis tardía con los procedimientos invasivos que se realizan en la unidad de cuidado intensivos neonatales se ha demostrado por múltiples autores entre los cuales se incluyen Rich, Finer <sup>(17)</sup>, Vaucher <sup>(18)</sup> y Sanderson <sup>(19)</sup>, entre otros, que a mayores días de asistencia respiratoria mecánica, de duración de catéteres percutáneos y venosos centrales, más días de nutrición parenteral, así como su exposición a procedimientos quirúrgicos la probabilidad de adquirir infección es mayor. La ventilación asistida da puerta de entrada para el

desarrollo de neumonías y septicemias a partir de la flora endógena o por inoculación de bacterias resistentes por las manos del personal de salud; como lo demostraron Gaynes y Muñoz et al <sup>(20)</sup>, que el 21% de los pacientes que ameritan ventilación mecánica pueden adquirir infección y el tener instalado un catéter venoso central o periférico incrementa 3.8 veces el riesgo de infección. En nuestro estudio encontramos que más del 60% de los pacientes cursaron con dificultad respiratoria grave, motivo por el cual, más de la mitad ameritaron ventilación asistida, siendo el promedio con dicha terapia de más de 7 días; se reportó que casi la totalidad de los pacientes fueron candidatos a instalación de catéter venoso central de inserción periférica para el inicio de nutrición parenteral con una media de 8 días de terapia de alimentación intravenosa; lo cual concuerda con las características previamente mencionadas que incrementan la susceptibilidad a infección.

Se ha demostrado que la acidez del entorno gástrico es un mecanismo de defensa importante contra las infecciones; numerosos estudios, como los reportados por Benitez y Long et al <sup>(26,27)</sup>, han sugerido que el aumento iatrogénico del pH gástrico, secundario a la profilaxis de las úlceras de estrés por el uso de antiácidos o el retraso del inicio la alimentación enteral facilita el crecimiento bacteriano, disminuye la colonización bacteriana normal e incrementa la translocación de microorganismos, incrementando el riesgo de enterocolitis necrosante; así como la posibilidad de aspiración de las vías aéreas y la presentación de neumonías, en nuestro estudio casi el 95% de todos los pacientes ameritaron ayuno, con un promedio aproximado de más de 7 días, sin embargo tan solo el 35.5% de ellos fue medicado con omeprazol.

Se ha establecido que los RN con menor EG tienen más probabilidades de ameritar exposición a antimicrobianos durante la primera semana de vida y estancias hospitalarias prolongadas, lo que los vuelve más susceptibles a infecciones nosocomiales. Se ha descrito en múltiples estudios como los reportados por Tziolla y Borghesi <sup>(49)</sup> así como el de Fanos y Cuzzolin <sup>(50)</sup> que la duración de la hospitalización es inversamente proporcional a la EG y al peso al nacer; los cuales son factores que se relacionan de manera directa con el



incremento de las infecciones asociadas a los cuidados de la salud. En nuestro análisis se obtuvieron estancias hospitalarias largas de hasta 50 días, lo que también concuerda con que la población predominante fueron RN prematuros con una media de edad gestacional de 33 semanas.

Conocer los microorganismos intrahospitalarios que causan las infecciones en los RN es fundamental para cada institución, pues son variables en cada centro y país. Este conocimiento nos permite la instauración temprana y oportuna de la terapia empírica.

La comparación de la epidemiología permite analizar las terapias empíricas, así como las resistencias a diferentes antimicrobianos y nos permite dirigir las decisiones acerca de que antibiótico utilizar y a mejorar las intervenciones para disminuir la aparición de resistencias antimicrobianas.

En la región y en el país predominan los bacilos gramnegativos productores de BLEE y *Staphylococcus coagulasa negativa*. La morbimortalidad está ligada al peso del RN; en un trabajo realizado por Castañeda-Martínez y Valdespino-Padilla <sup>(8)</sup> en países de América Latina la mayor incidencia se reportó en pacientes pretérminos menores de 1500 gr, lo que se asemeja a la población obtenida en nuestro estudio.

Vergnano et al <sup>(9)</sup> reporta en su estudio que en México y en otros países de Latinoamérica, los microorganismos predominantes en sepsis neonatal temprana son los bacilos entéricos gramnegativos como son: *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, mientras que *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Cándida sp* constituyen las principales etiologías de la SNT; en nuestro estudio como principales bacterias gramnegativas aisladas fueron *Klebsiella Pneumoniae* BLEE +, *Enterobacter Cloacae* y *Escherichia Coli*. Se ha establecido en múltiples estudios como los referidos por Li y Ding <sup>(11)</sup> y Makhoul y Sujov <sup>(13)</sup> que los RNPT ingresados en la UCIN presentan un patrón alterado de colonización; *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Citrobacter* remplazan a *Escherichia coli* a nivel de la flora intestinal encontrándose también en el tracto aéreo superior, la antibioticoterapia administrada frecuentemente en estos pacientes produce supresión de las bacterias anaerobias y aumenta la

posibilidad de colonización con bacterias gramnegativas, especialmente multiresistentes.

Como resultado de nuestro estudio pudimos observar que la gran mayoría de los pacientes fueron tratados con terapia antimicrobiana empírica para sepsis neonatal temprana utilizando antibióticos de primera línea como ampicilina y amikacina, sin embargo, también se reportó uso de cefalosporina de tercera generación más glucopeptido en la primera semana de vida.

Las infecciones intrahospitalarias constituyen un problema importante en la UCIN y se necesita aplicar estrategias de intervención y actuación sobre los factores de riesgo, con una constante implementación de sistemas de vigilancia y educación continua del personal de salud.

## Conclusiones

- 1.- La mortalidad se estimó en 1.2%, con una prevalencia estimada del 0.9%.
- 2.- La población de estudio estuvo principalmente constituida por pacientes prematuros con bajo peso al nacer.
- 3.- Se demostró que gran parte de los pacientes compartieron características como estancia hospitalaria prolongada, uso de ventilación mecánica y NPT más de 7 días, la mayoría de los RN estudiados ameritaron colocación de catéter venoso central de inserción periférica para colocación de alimentación intravenosa por encontrarse en ayuno.
- 4.- También demostramos que la mayoría de los pacientes fueron tratados previamente con terapia antimicrobiana durante su primera semana de vida siendo la terapia empírica para sepsis neonatal temprana la más frecuente.
- 5.- Este estudio nos permitió conocer las principales bacterias gramnegativas causantes de sepsis neonatal tardía; las cuales fueron principalmente *Klebsiella Pneumoniae* siendo más frecuente BLEE -, *Enterobacter Cloacae* y *Escherichia Coli*.
- 6.- La vigilancia epidemiológica, la educación continua y la difusión de la información acerca de las características que comparte nuestra población de recién nacidos hacen de nuestro estudio una investigación con gran impacto para mantener vigentes las medidas de prevención y protección tendientes a controlar de manera adecuada las infecciones intrahospitalarias.

### Referencias bibliográficas.

1. Wen S, Ezure Y, Rolley L, et al. Gram-negative neonatal sepsis in low- and lower-middle-income countries and WHO empirical antibiotic recommendations: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2021;18(9): e1003787.
2. Lawn J, Blencowe H, Oza S, et al. Every Newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. *Lancet.* 2014;384(9938):189–205.
3. Reaching the every newborn national 2020 milestones: country progress, plans and moving forward. Geneva: World Health Organization; 2017.
4. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med.* 2018;6(3):223-230.
5. Diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la sepsis neonatal, Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; 2019.
6. Tsai MH, Wu IH, Lee CW, et al. Neonatal gram-negative bacillary late-onset sepsis: A case-control-control study on a prospectively collected database of 5,233 admissions. *Am J Infect Control.* 2016;44(2):146-53.
7. Rodríguez-Weber MA, López-Candiani C, Arredondo-García JL, Gutiérrez-Castrellón P, Sánchez-Arriaga F. Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal en un hospital de tercer nivel de atención. *Salud Publica Mex.* 2003; 45(2):90–5.
8. Castañeda-Martínez FC, Valdespino-Padilla MG. Prevalencia de infecciones nosocomiales en un hospital de segundo nivel de atención en México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015;53(6):686-690.
9. Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath PT. Neonatal sepsis: an international perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(3):F220-224.
10. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100(3):F257–63.
11. Li X, Ding X, Shi P, et al. Clinical features and antimicrobial susceptibility profiles of culture-proven neonatal sepsis in a tertiary children's hospital, 2013 to 2017. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(12):e14686.
12. Berardi A, Sforza F, Baroni L, et al. Epidemiology and complications of late-onset sepsis: an Italian area-based study. *PLoS One.* 2019;14(11):e0225407.
13. Ran NC, van den Hoogen A, Hemels MAC. Gram-negative Late-onset Sepsis in Extremely Low Birth Weight Infants Is Emerging in The Netherlands Despite Quality Improvement Programs and Antibiotic Stewardship! *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38(9):952-957.
14. Shah J, Jefferies AL, Yoon EW, Lee SK, Shah PS; Canadian Neonatal Network. Risk Factors and Outcomes of Late-Onset Bacterial Sepsis in

- Preterm Neonates Born at <32 Weeks' Gestation. *Am J Perinatol*. 2015;32(7):675-82.
15. Makhoul IR, Sujov P, Smolkin T, Lusky A, Reichman B; Israel Neonatal Network. Pathogen-specific early mortality in very low birth weight infants with late-onset sepsis: a national survey. *Clin Infect Dis*. 2005;15;40(2):218-24.
  16. Khaertynov KS, Anokhin VA, Rizvanov AA, et al. Virulence Factors and Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated From Neonates With Sepsis. *Front Med (Lausanne)*. 2018;14;5(2):225.
  17. Rich W, Finer NN, Vaucher YE. Ten-year trends in neonatal assisted ventilation of very low-birthweight infants. *J Perinatol*. 2003;23(8):660-3.
  18. Sanderson E, Yeo KT, Wang AY, et al. NICUS Network. Dwell time and risk of central-line-associated bloodstream infection in neonates. *J Hosp Infect*. 2017;97(3):267-274.
  19. Schulman J, Dimand RJ, Lee HC, Duenas GV, Bennett MV, Gould JB. Neonatal intensive care unit antibiotic use. *Pediatrics*. 2015;135(5):826-33.
  20. Wynn JL, Kelly MS, Benjamin DK, et al. Timing of Multiorgan Dysfunction among Hospitalized Infants with Fatal Fulminant Sepsis. *Am J Perinatol*. 2017;34(7):633-639.
  21. Levit O, Bhandari V, Li FY, Shabanova V, Gallagher PG, Bizzarro MJ. Clinical and laboratory factors that predict death in very low birth weight infants presenting with late-onset sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(2):143-6.
  22. Guida JD, Kunig AM, Leef KH, McKenzie SE, Paul DA. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism-specific response?. *Pediatrics*. 2003;111(6 Pt 1):1411-5.
  23. Sarkar S, Bhagat I, Hieber S, Donn SM. Can neutrophil responses in very low birth weight infants predict the organisms responsible for late-onset bacterial or fungal sepsis?. *J Perinatol*. 2006;26(8):501-5.
  24. Polin RA, Denson S, Brady MT; Committee on Fetus and Newborn; Committee on Infectious Diseases. Epidemiology and diagnosis of health care-associated infections in the NICU. *Pediatrics*. 2012; 129(4):e1104-9.
  25. Sohn AH, Garrett DO, Sinkowitz-Cochran RL, et al; Pediatric Prevention Network. Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: Results from the first national point-prevalence survey. *J Pediatr*. 2001;139(6):821-7.
  26. Benitz WE, Long SS. The Holy Grail of Ascertainment of Early-Onset Neonatal Sepsis. *J Pediatr*. 2019; 213: 10-12.
  27. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE; COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN; COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Management of

- Neonates Born at  $\leq 34\frac{6}{7}$  Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics*. 2018; 142(6):e20182896.
28. Sola A, Mir R, Lemus L, Fariña D, Ortiz J, Golombek S; members of the 10th SIBEN Clinical Consensus. Suspected Neonatal Sepsis: Tenth Clinical Consensus of the Ibero-American Society of Neonatology (SIBEN). *Neoreviews*. 2020; 21(8):e505-e534.
  29. Voora S, Srinivasan G, Lilien LD, Yeh TF, Pildes RS. Fever in fullterm newborns in the first four days of life. *Pediatrics*. 1982;69(1):40–44.
  30. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, et al. Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. The National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(7):593-8.
  31. Baker L, Johnson F. Bacterial infection. In Isaacs D. *Evidence Based Neonatal Infections*. Sydney. 2014, pages 128-153.
  32. Kar SS, Dube R, Mahapatro S, Kar SS. The Role of Clinical Signs in the Diagnosis of Late-onset Neonatal Sepsis and Formulation of Clinical Score. *Indian J Clin Pract*. 2013; 23(10), 654–660.
  33. Wang Y, Carrault G, Beuchee A, Costet N, Shu H, Senhadji L. Heart rate variability and respiration signal as diagnostic tools for late onset sepsis in neonatal intensive care units. *arXiv [q-bio.QM]*. 2016;23:56:31.
  34. Griffin MP, Moorman JR. Toward the early diagnosis of neonatal sepsis and sepsis-like illness using novel heart rate analysis. *Pediatrics*. 2001;107(1):97-104.
  35. Bohanon FJ, Mrazek AA, Shabana MT, et al. Heart rate variability analysis is more sensitive at identifying neonatal sepsis than conventional vital signs. *Am J Surg*. 2015;210(4):661-7.
  36. Kan B, Razzaghian HR, Lavoie PM. An immunological perspective on neonatal sepsis. *Trends Mol Med*. 2011; 22(4):290-302.
  37. Khaertynov KS, Boichuk SV, Khaiboullina SF, et al. Comparative Assessment of Cytokine Pattern in Early and Late Onset of Neonatal Sepsis. *J Immunol Res*. 2017;2017: 8601063.
  38. Dowling DJ. Early life immune ontogeny - understanding how we build and sustain immunity to infection. *Perspect Public Health*. 2016;136(4):205-7.
  39. Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clin Perinatol*. 2010;37(2):439-79.
  40. Machado JR, Soave DF, da Silva MV, et al. Neonatal sepsis and inflammatory mediators. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:269681.
  41. Henderson R, Kim S, Lee E. Use of melatonin as adjunctive therapy in neonatal sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med*. 2018;39(2):131-136.
  42. Kara S, Emeksiz Z, Alioğlu B, Dallar Bilge Y. Effects of neonatal sepsis on thrombocyte tests. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(9):1406-8.

43. Ho J, Ho J, Zhang L, et al. Pathological Role and Diagnostic Value of Endogenous Host Defense Peptides in Adult and Neonatal Sepsis: A Systematic Review. *Shock* (Augusta, Ga.). 2017;47(6):673-679.
44. Cortés JS, Fernández-Cruz LX, Beltrán-Zúñiga E, Narváez CF, Fonseca-Becerra CE. Sepsis neonatal: aspectos fisiopatológicos y biomarcadores. *Médicas UIS*. 2019;32(3), 35–47.
45. Vouloumanou EK, Plessa E, Karageorgopoulos DE, Mantadakis E, Falagas ME. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2011;37(5):747-62.
46. Guna Serrano MR, Larrosa Escartín N, Marín Arriaza M, Rodríguez Díaz JC. Diagnóstico microbiológico de la bacteriemia y la fungemia: hemocultivos y métodos moleculares. *Enferm infecc microbiol clin*. 2019;37(5):335–40.
47. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(2):367-89.
48. Salton MRJ, Kim KS. Structure. In: Baron S, Medical Microbiology. 4th edition. Texas. 1996, pages 39-48.
49. Tziella C, Borghesi A, Serra G, Stronati M, Corsello G. Antimicrobial therapy in neonatal intensive care unit. *Ital J Pediatr*. 2015;41:27.
50. Fanos V, Cuzzolin L, Atzei A, Testa M. Antibiotics and antifungals in neonatal intensive care units: a review. *J Chemother*. 2007;19(1):5-20.
51. World Health Organization. WHO recommendations on newborn health: guidelines approved by the WHO Guidelines Review Committee. World Health Organization. Disponible en. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259269>. Consultado mayo del 2022.
52. Wójkowska-Mach J, Gulczyńska E, Nowiczewski M, et al. Late-onset bloodstream infections of Very-Low-Birth-Weight infants: data from the Polish Neonatology Surveillance Network in 2009-2011. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1):339.
53. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110(2):285–91.
54. Moreno-Altamirano A, López-Moreno S, Corcho-Berdugo A. Principales medidas en epidemiología. *Salud Publica Mex*. 2000;42(4):337–48.
55. Gómez M, Danglot C, Aceves M. Clasificación de los niños recién nacidos. *Rev Mex Pediatr*. 2012; 79(1): 32-39.
56. Curso de Educación sexual on line de auto aprendizaje. CESOLA. Programa Educación Sexual. Género. [Internet] Disponible en: <http://educacionsexual.uchile.cl/index.php/hablando-de-sexo/conceptos-de-genero-sexualidad-y-roles-de-genero/genero> Consultado mayo del 2022.

57. Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Dificulta Respiratoria en el Recién Nacido Prematuro. Guía de Práctica Clínica: Evidencias y Recomendaciones. México, CENETEC; 2021.
58. Jonhson T, Newman JK. Neonatal nutrition. Kleinman RE. Pediatric Nutrition Handbook. 5a ed. Estados Unidos de América: 2003, pages 219-227.
59. Donn SM, Sinha SK. Invasive and noninvasive neonatal mechanical ventilation. Respir Care. 2003;48(4):426-39; discussion 439-41.
60. Vygon C. ¿Cómo insertar un PICC en neonatos?: introducción, cuidados y retirada [Internet]. Campus Vygon. 2020. Disponible en: <https://campusvygon.com/protocolo-picc-neonatos/> Consultado mayo del 2022.
61. Young TE. Omeprazole. In Mangum OB, Young TE. Manual de Drogas Neonatológicas, Neofax. 24ª ed. Estados Unidos de América. 2020, pages 575-576.
62. Marrugo-Arnedo CA, Arrieta-Arrieta A, Herrera-Malambo D, et al. Determinantes de estancia prolongada de neonatos en una unidad de cuidados intensivos. Revista Ciencias De La Salud. 2019; 17(2), 259-275.
63. Nicolas HG, Holford MB. Farmacocinética y farmacodinámica: la dosificación racional y el curso de tiempo de la acción del fármaco. En Bertram G, Katzung B. Farmacología básica y clínica. 14ª ed. San Francisco, Estados Unidos de América. 2019, páginas 41-55.



## **Anexos.**

### **Anexo 1. Consentimiento informado.**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

Ciudad de México a \_\_\_\_\_

**Mortalidad, prevalencia y características epidemiológicas y clínicas más  
frecuentes en los recién nacidos con sepsis neonatal tardía por  
gramnegativos**

Por medio de la presente, se le está invitando a que participe en un estudio de investigación clínica que se realiza en esta Unidad Médica.

#### **Finalidad del estudio.**

El objetivo de este estudio es conocer cuántos casos de infecciones se presentan, identificar las diferentes características clínicas y epidemiológicas, así como la cantidad de bebés que mueren por infección contraída en el hospital ocasionada por bacterias gramnegativas en los departamentos clínicos de la división de pediatría en nuestro hospital. Una vez obtenidos los datos anteriores se establecerá la frecuencia de las siguientes características clínicas y epidemiológicas conocidas para la infección adquirida después de permanecer 3 días en el hospital y que es causada por bacterias gramnegativas: nacimiento prematuro, dificultad respiratoria, uso de nutrición intravenosa, soporte ventilatorio artificial, necesidad de colocación de catéteres venosos centrales, tratamiento con

medicamentos como el omeprazol, tiempo de hospitalización, tipo y número de días que pasó el bebé con antibiótico durante su primera semana de vida, así como la cantidad de días que se mantuvo sin alimentación vía oral, alimentación intravenosa, con soporte mecánico ventilatorio y con presencia de catéter intravenoso.

Los invitamos a participar en este estudio debido a que su hijo cumple con los criterios de selección del estudio, por lo que pensamos que pudiera ser un buen candidato para participar en este proyecto. Al igual que TODOS los bebés con diagnóstico de infección de aparición tardía secundaria a bacterias gramnegativas comprobada por hemocultivo.

### **Procedimientos del estudio**

Procedimientos específicos de esta investigación: Es importante que sepa que, como parte de este estudio únicamente le estamos solicitando su autorización para tomar la siguiente información del expediente clínico sin afectar la evolución de su bebé: datos del recién nacido: sexo, edad gestacional, peso al nacer, bacteria gramnegativa aislada, dificultad respiratoria, uso de nutrición parenteral, días de ventilación mecánica artificial, con presencia de catéteres venosos, tratamiento con omeprazol, en ayuno, y con nutrición intravenosa, el tiempo de hospitalización y días con antibiótico durante la primera semana de vida. También nos interesa conocer cuántos bebés mueren por infección neonatal tardía por bacterias gramnegativas.

### **Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio**

Usted no recibirá ninguna remuneración económica por participar en este estudio, y su participación no implicará ningún gasto extra para usted. Tampoco obtendrá algún otro beneficio directo de su participación. Los resultados del presente estudio contribuirán al avance del conocimiento de la frecuencia con la cual se presentan las características clínicas y epidemiológicas de la SNT por bacterias gramnegativas.

**Posibles riesgos y molestias.**

Dado que nos comprometemos a guardar de manera estricta la información no se prevé algún riesgo por su participación en el estudio. El investigador principal está comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca del estudio.

**Participación o retiro**

Su decisión de participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS a la que tiene derecho, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Es decir, que, si no desea participar en el estudio, su decisión no afectará su relación con el IMSS y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que derechohabiente recibe del IMSS. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en el momento que usted quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS.

**Privacidad y confidencialidad.**

La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla (como su nombre y afiliación) será guardada de manera confidencial y por separado, al igual que los resultados de sus estudios clínicos, para garantizar su privacidad. Nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante su participación en este estudio, al menos que usted así lo desee. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

### **Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio.**

En caso de dudas o aclaraciones sobre el estudio podrá dirigirse con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de lunes a viernes en el horario entre las 07:30 am y las 16:00 pm.

Nombre:	Dra. Herminia Uscanga Carrasco
Área de adscripción:	Jefa de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
Domicilio:	Calzada Vallejo. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono celular:	55-60106030
Correo electrónico:	<a href="mailto:herminicol@gmail.com">herminicol@gmail.com</a> ; <a href="mailto:herminia.uscanga@imss.gob.mx">herminia.uscanga@imss.gob.mx</a>
Matrícula IMSS	7462816

### **Personal de contacto para dudas sobre sus derechos como participante en un estudio de investigación**

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de Ética en Investigación: Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990. Teléfono (55) 5724 5900 extensión 23768, de lunes a viernes en horario de 07:00 a 13:30 horas o al correo electrónico: [efreen.montano@imss.gob.mx](mailto:efreen.montano@imss.gob.mx)

### **Declaración de consentimiento informado.**

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato. Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

**Nombre y firma del disponente principal.**

Se me ha explicado el estudio de investigación y me han contestado todas mis preguntas. Considero que comprendí la información descrita en este documento y libremente doy mi consentimiento para participar en este estudio de investigación.

Nombre del padre y/o madre

Firma

**Nombre, firma y matrícula del encargado de solicitar el consentimiento informado.**

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre, firma y matrícula del encargado de obtener  
El consentimiento Informado

Firma

**Firma del testigo**

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Testigo 1 Nombre, dirección, relación

Firma

**Firma del testigo.**

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Testigo 2 Nombre, dirección, relación

Firma

**Anexo 2. Hoja de recolección de datos.**

<b>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL</b>  <b>UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD</b>  <b>HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No 3</b>  <b>“DR. VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ”</b>  <b>CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA</b>		Número progresivo de caso:	
<b>Mortalidad, prevalencia y características epidemiológicas y clínicas más frecuentes en los recién nacidos con sepsis neonatal tardía por gramnegativos.</b>			
<b>Hoja de recolección de datos</b>			
Microorganismo gramnegativo aislado.			
Sexo			
Edad gestacional			
Peso al nacer			
Defunción	Si	No	
Dificultad respiratoria	Leve  Moderada  Grave		
Ventilación mecánica	Si	No	
Invasiva	Días		

Nutrición parenteral	Si Días	No
Ayuno	Si Días	No
Catéter central de inserción periférica	Si Días:	No
Días de hospitalización		
Tipos de antibióticos en la primera semana de vida		
Días que cumplió el RN con terapia antibiótica durante la primera semana de vida.		
Uso de omeprazol	Si	No

**Fecha:** \_\_\_\_\_

**Nombre y firma de quien recabó:** \_\_\_\_\_