

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**



QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRIA

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y BIOQUÍMICA DE LA SEPSIS TEMPRANA EN
RECIEN NACIDOS PREMATUROS DEL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE
SONORA 2022**

TESIS

PRESENTA:

DRA. AZALIA PAOLA GONZALEZ PACHECO

Hermosillo, Sonora. Junio 2023.



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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
PEDIATRIA**

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y BIOQUÍMICA DE LA SEPSIS TEMPRANA EN
RECIEN NACIDOS PREMATUROS DEL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE
SONORA 2022**

TESIS

PRESENTA:

DRA. AZALIA PAOLA GONZALEZ PACHECO

**DR. HÉCTOR MANUEL
ESPARZA LEDEZMA
DIRECTOR GENERAL DEL HIES/HIMES**

**DRA. ALBA ROCÍO BARRAZA LEÓN
DIRECTOR DE ENSEÑANZA, INVESTIGACIÓN
Y CALIDAD**

**DR. JAIME GABRIEL HURTADO
VALENZUELA
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD
DE PEDIATRÍA**

**DR. MIGUEL ANGEL MARTÍNEZ MEDINA
DIRECTOR DE TESIS**

Hermosillo, Sonora. Junio 2023.

INDICE DE CONTENIDO

1. Titulo.....	1
2. Resumen.....	4
3. Antecedentes.....	6
4. Marco teórico	7
5. Planteamiento del problema.....	13
6. Justificación.....	13
7. Objetivos.....	14
8. Material y métodos.....	14
9. Resultados.....	17
10. Discusión.....	21
11. Conclusión.....	22
12. Bibliografía.....	24

RESUMEN

La sepsis neonatal se presenta durante los primeros 28 días de vida, considerándose la Sepsis Neonatal Temprana (SNT) a la que se observa antes de las 72 horas de vida; se adquiere durante el paso a través del canal de parto o mediante diseminación ascendente de bacterias. En México se registran de 4 a 15.4 casos por 1000 nacidos vivos. Existen factores de riesgo fetal y materno, donde la prematurez es el de mayor impacto por asociarse a una inmadurez inmunológica. Dentro de los maternos sobresalen las infecciones como la cervicovaginitis, las infecciones de vías urinarias y corioamnionitis. El diagnóstico se realiza por clínica y apoyo de marcadores bioquímicos; aunque el estándar de oro continúa siendo el hemocultivo, el cual se asocia a un porcentaje menor del 10% de positividad.

Objetivo: Determinar las características clínicas y bioquímicas de la SNT en el recién nacido prematuro (RNP).

Material y Metodos: Se realizó un estudio observacional descriptivo serie de casos. El grupo de estudio se integró por 21 RNP, los cuales cumplieron con los criterios clínicos y bioquímicos de inclusión.

Resultados: En relación a características perinatales, el 85.7% presentaban un peso mayor o igual a 1501 gr, La edad gestacional en los recién nacidos pre-término tardío fue de 34-36 semanas (61.9%) . El 47.6% tenían antecedente materno de infección de vías urinarias 14 días previos al término del embarazo, en tanto, el 4.8% se asoció con corioamnionitis, 5% con cervicovaginitis y 7% con ruptura prematura de membranas de larga latencia. El 57.1% presentaron datos de dificultad respiratoria, 9.5% cursaron con apnea, 19 % con intolerancia a la vía oral, 66.7% de los pacientes presentaron ictericia y un 9.5% manifestó hipertermia.

Por otra parte, 9.5% presentaron leucocitosis >25,000, 4% leucopenia y 23.8% trombocitopenia. Casi el 10% de los pacientes reportaron una PCR >10 mg/L, y solo 2% tuvieron una PCT positiva de 2 ng/ml. Estudio de hemocultivo fue negativo en los casos en que se practicó este estudio (14%).

Conclusión: La sepsis neonatal temprana es aquella que se presenta en el recién nacido menor de 72 horas de vida, y el riesgo de presentarla es mayor en el recién nacido prematuro, así como en hijos de madre con infecciones al momento del nacimiento o ruptura prematura de membranas prolongadas. El diagnóstico no es fácil ya que muchos de los signos son inespecíficos. Lo más preciso es que un examen físico normal y un RN asintomático tienen un elevado valor clínico con muy buen

valor predictivo para saber casi con certeza que la sepsis no está presente. En el presente estudio, se estudiaron las características clínicas y bioquímicas encontradas en el recién nacido prematuro con diagnóstico de SNT, encontrando a la ictericia y la trombocitopenia (<150,000) presentadas en la mayoría de los pacientes ; Si bien el estándar de oro es el resultado positivo del hemocultivo, en nuestro hospital es de uso limitado por la disponibilidad del medio de cultivo, y por el porcentaje alto de resultados negativos ante un paciente con alta sospecha clínica. No se recomienda el inicio temprano de antibiótico en aquel paciente con factores de riesgo sin presencia de manifestaciones clínicas ni cambios bioquímicos; A si como tampoco se recomienda en el recién nacido sin factores de riesgo y que presente solo una manifestación clínica aislada o solo un parámetro bioquímico alterado.

Palabras clave:Sepsis neonatal temprana, características clínicas y bioquímicas.

SUMMARY

Neonatal sepsis occurs during the first 28 days of life. Early Neonatal Sepsis (NTS) presents before 72 hours of life, is acquired during passage through the birth canal or by upward dissemination of bacteria. In Mexico, between 4 and 15.4 cases per 1000 live births are registered. There are fetal and maternal risk factors, where prematurity has the greatest impact because it is associated with immunological immaturity; Within maternal infections such as cervicovaginitis, urinary tract infections and chorioamnionitis. The diagnosis is made clinically with the support of biochemical markers; The gold standard continues to be the blood culture, however it is associated with a percentage of less than 10% positivity.

Objective: To determine the clinical and biochemical characteristics of premature infants with Early Neonatal Sepsis.

Material and Methods: A descriptive observational study was carried out, a series of cases. The study group was made up of 21 premature newborns who met the established clinical and biochemical selection criteria. Results: In relation to perinatal characteristics, 85.7% had a weight greater than or equal to 1501 grams, the gestational age was 61.9% in late preterm newborns of 34-36 weeks, 47.6% of the maternal history of infection was found. urinary tract up to 14 days prior to the end of pregnancy, 4.8% with chorioamnionitis, 5% with cervicovaginitis and 7% premature rupture of long latency membranes. The clinical characteristics were 57.1% presented data of respiratory distress, 9.5% presented apnea, 19% presented intolerance to the oral route, 66.7% of the patients presented jaundice and 9.5% manifested with hyperthermia. The biochemical characteristics of 9.5% that

presented were: leukocytosis >25,000, 4% leukopenia, 23.8% thrombocytopenia, 9.5% positive PCR levels >10 mg/L within the first 24 hours of extrauterine life, and only 2% presented PCT. positive of 2 ng/ml between 6 and 24 hours after birth. Peripheral blood culture was taken only in 14% at the time of presenting at least 1 clinical or biochemical manifestation, without reporting an isolated germ.

Conclusion: Early neonatal sepsis is that which occurs in the newborn less than 72 hours old, and the risk of presenting it is greater in the premature newborn, as well as in children of mothers with infections at the time of birth or premature rupture. of extended membranes. Diagnosis is not easy since many of the signs are non-specific. The most precise thing is that a normal physical examination and an asymptomatic NB have a high clinical value with a very good predictive value to almost certainly know that sepsis is not present. In the present study, the clinical and biochemical characteristics found in the premature newborn diagnosed with TNS were studied, finding jaundice and thrombocytopenia (<150,000) presented in the majority of patients; Although the gold standard is a positive blood culture result, in our hospital it is of limited use due to the availability of the culture medium, and due to the high percentage of negative results in patients with high clinical suspicion... early initiation of antibiotics in patients with risk factors without the presence of clinical manifestations or biochemical changes; It is also not recommended in the newborn without risk factors and that presents only an isolated clinical manifestation or only an altered biochemical parameter.

Summary: Early neonatal sepsis , clinical and biochemical parameter.

ANTECEDENTES

La sepsis es una de las principales causas de mortalidad en adultos y en niños. El impacto es negativo en la salud de la población, y los gastos generados en el sistema de salud se los calcula en varios miles de millones de dólares. La muerte infantil a nivel mundial representa por décadas una compleja y progresiva enfermedad inflamatoria secundaria a un agente infeccioso, la cual origina disoxia tisular y eventualmente falla celular y orgánica, sin necesariamente pasar por hipotensión en etapas tempranas sino en etapas tardías de enfermedad.

En 1914, se abrió el camino para una definición moderna de sepsis, señalando que la sepsis está presente si un foco se ha desarrollado, desde el cual bacterias patogénicas constante o periódicamente invaden el torrente sanguíneo de tal forma que causan síntomas subjetivos y objetivo. En 1989, se define como una invasión de microorganismos y/o sus toxinas en la sangre junto con la

reacción del organismo contra la invasión. En el 2016 la Asociación Europea de Terapia Intensiva (ESCIM) define como sepsis: la disfunción orgánica causada por una respuesta anómala del huésped a la infección que supone una amenaza para la vida (1).

La Liga mundial de la salud (OMS) estima 5 millones anuales de defunciones son atribuidas a sepsis neonatal. La incidencia de sepsis neonatal temprana (SNT) se estima en 1 a 2 casos por 1.000 nacidos vivos; sin embargo, en países en vías de desarrollo varía de 2,2 a 9,8 eventos por 1.000 nacidos vivos. En México, la sepsis bacteriana del recién nacido es la segunda causa de muerte (12,3%), en pacientes de uno a seis días de vida. (2)

MARCO TEORICO

DEFINICIÓN

Sepsis se define como la disfunción orgánica que pone en peligro la vida, causada por una respuesta desregulada del hospedero a la infección. En pediatría, citando la definición de The International Consensus Conference on Pediatric Sepsis (IPSCC), sepsis es la respuesta inflamatoria sistémica causada en presencia de una infección sospechada o confirmada. Hay que tener en cuenta la diferencia entre la definición de respuesta inflamatoria sistémica en pediatría a la de adultos. La sepsis neonatal se produce durante los primeros 28 días de vida. Sepsis Neonatal Temprana (SNT) es la sepsis que se presenta en el recién nacido antes de las 72 horas de vida, generalmente se adquiere durante el paso a través del canal de parto o mediante diseminación ascendente de bacterias(3). Los microorganismos aislados con más frecuencia de los pacientes con sepsis neonatal temprana son: *Streptococcus grupo B*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella sp* (4)

EPIDEMIOLOGIA

La incidencia de sepsis en el periodo neonatal es mayor que en cualquier otra etapa de la vida. Es una causa importante de muerte en países en desarrollo, con una incidencia reportada que va de 49 hasta 170 por cada 1000 nacidos vivos. En Estados Unidos se reportan de 1.5 a 3.5 casos por cada 1000 nacidos vivos, mientras que en México se registran de 4 a 15.4 casos por 1000 nacidos vivos. Aun cuando la tasa de letalidad ha disminuido debido al uso de antimicrobianos, se estima de 2 a 3% de

los neonatos a término y 20 a 30% de los neonatos pretérmino morirán a causa de SNT, debido a que prácticamente todos los neonatos de muy bajo peso (< 1000 g) y aproximadamente la mitad de los nacidos a término, requerirán de una unidad de terapia intensiva para el manejo de dificultad respiratoria y el soporte hemodinámico. (1)

FACTORES DE RIESGO

La trascendencia de detectar los factores de riesgo obstétricos relacionados con infección en los Recien Nacidos, radica en la orientación de un diagnóstico y un tratamiento acertados para evitar complicaciones (y fallecimiento) tanto de la madre como del RN. Entre los factores que predisponen a la infección del neonato están la fragilidad y la vulnerabilidad de la piel y las membranas mucosas, la ausencia de experiencia inmunológica in útero, los niveles precarios de IgG e IgM en prematuros, la deficiencia de componentes del complemento, la carencia de memoria de células T, la disminución de reservas de neutrófilos en la médula ósea y sus deficiencias funcionales. La importancia del diagnóstico temprano de infecciones en los recién nacidos es de tal magnitud que, de acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud (OPS), entre el 30% y el 40% de las muertes en la etapa neonatal en los países en desarrollo son debidas a infecciones. La edad gestacional es inversamente proporcional a la incidencia de sepsis neonatal, y hace referencia a que los RN presentan mayor peligro de infecciones debido, entre otras condiciones, a su inmadurez inmunológica. Observando que los pacientes más afectados por SIP son los RN prematuros o de muy bajo peso al nacimiento, principalmente los que son expuestos a infecciones maternas o con disrupción de las membranas amnióticas. Se ha informado que el neonato tiene características propias de su inmunidad que le permiten vivir como huésped dentro del útero materno, pero que motivan una mala capacidad de localización de las infecciones y una deficiente defensa general contra ellas, lo que se agrava en el neonato prematuro porque posee menos inmunoglobulinas G (IgG) maternas por falta de paso placentario. Mientras mayor madurez, mayor posibilidad de defensa contra las infecciones y mayor supervivencia en este grupo de niños.(3)

El peso al nacer es un factor biológico asociado a la morbilidad neonatal. Este hecho es avalado por la literatura que refiere que tanto la morbilidad como la mortalidad durante el primer año de vida es 14 veces mayor en los niños de bajo peso, al tener habitualmente múltiples problemas ulteriores. La edad gestacional menor de 37 semanas, el peso al nacimiento ≤ 2500 gr, la ruptura prematura de membranas mayor de 18 horas y la fiebre materna durante el parto están asociados a mayor riesgo de sepsis. (2)

La corioamnionitis clínica y la colonización materna con *Streptococcus del grupo B (SGB)* son los predictores más importantes de la infección neonatal subsiguiente a la rotura prematura de membranas. Si las membranas se han roto prematuramente un período de latencia más largo precede al parto vaginal e incrementa la probabilidad que el infante sea infectado (3)

En niños de madres que presentaron rotura prematura de membranas (RPM) de más de 18 horas el riesgo de padecer la infección precoz fue 10 veces mayor que en aquellos que no la padecieron; para la corioamnionitis clínica el riesgo fue de nueve veces más. De manera similar se comportó la infección de vías urinarias durante el embarazo: el riesgo para la aparición de esta sepsis en el neonato se triplicó significativamente en comparación con los que no tuvieron infección (3) El microorganismo patógeno más frecuentemente relacionado con las infecciones adquiridas en las unidades neonatales es el *Staphylococcus coagulasa negativo*; afecta, por lo general, a RN de muy bajo peso que requieren diferentes técnicas invasivas para su tratamiento.

Los factores de riesgo mayores y menores según las Normas Materno-Neonatal Nacionales son las siguientes:

Factores de riesgo mayores:

1. Colonización materna por *Streptococo grupo B*
2. Corioamnionitis (Taquicardia materna o fetal, Líquido amniótico fétido o caliente, Leucocitosis materna mayor de 15,000)
3. Ruptura de Membranas > 18 horas
4. Infección Urinaria y/o vaginal materna en las últimas 2 semanas previas al parto
5. Fiebre Materna (Mayor de 38 grados 24 horas previo a la terminación del parto o durante el trabajo de parto)

Factores de riesgo menores:

1. Parto hospitalario contaminado con heces maternas durante el parto
2. Ruptura de membranas mayor de 12 horas
3. Instrumentación obstétrica (uso de fórceps).
4. Tactos vaginales frecuentes (mayor de 4).
5. Parto prolongado.
6. Procedimientos invasivos durante el embarazo y trabajo de parto.
7. Embarazo sin calidad de atención prenatal o ninguna atención. (4)

FISIOPATOLOGIA

La inmunidad innata se ve afectada por el deterioro de la producción de citosinas, disminución de las moléculas de adhesión a los neutrófilos y una respuesta reducida a los factores quimiotácticos. Además, el paso transplacentario de anticuerpos comienza durante el segundo trimestre, motivo por el cual una respuesta innata insuficiente se asocia con el desarrollo de sepsis neonatal temprana en recién nacidos pretérmino. (5)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los recién nacidos con sepsis bacteriana pueden tener signos y síntomas inespecíficos o signos focales de infección. En ocasiones, sobre todo en el RN prematuro, la sepsis vertical puede ser inicialmente asintomática y la sospecha diagnóstica se puede fundamentar en la presencia de factores riesgo de infección de transmisión vertical.

En la fase inicial los síntomas en el RN suelen ser inespecíficos, presentándose disminución de la actividad espontánea, inestabilidad de la temperatura (hipotermia o fiebre), dificultades para la alimentación: retención gástrica, regurgitaciones, reflejo de succión débil o abolido, también presentar sintomatología cardiorrespiratoria: taquicardia, taquipnea, apneas, signos de distrés respiratorio. (5)

En fases tardías de la infección, predomina un aspecto de gravedad con disminución de la motilidad espontánea, hipotonía y aparición de ictericia (aspecto séptico). Es posible en esta fase identificar manifestaciones de Coagulopatía Intravascular Diseminada (CID); petequias, equimosis, hemorragias mucosas o de shock séptico (taquicardia, pulso débil, relleno capilar lento, hipotensión, etc.). (6)

Se ha estudiado, dentro de las manifestaciones clínicas, aquellas que tienen valor predictivo de enfermedad grave o de mortalidad en niños de 0 a 59 años excluyendo ictericia, en donde encontramos: historia de dificultad para la alimentación, antecedente de convulsiones, temperatura axilar mayor o igual a 37.5 °C o menor igual a 35.5 °C cambio en el nivel de actividad, taquipnea, disociación torácica grave, cianosis y quejido (6)

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sepsis neonatal se ve obstaculizado por características clínicas inespecíficas como inestabilidad de temperatura, letargo, mala alimentación y dificultad respiratoria, que a menudo se superponen con enfermedades no infecciosas. El método estándar de oro actual para diagnosticar la sepsis neonatal es la identificación de un organismo patógeno de un sitio normalmente estéril (p. Ej., Sangre o líquido cefalorraquídeo). Sin embargo, la sepsis clínica (características clínicas de sepsis a pesar de los hemocultivos negativos) es una entidad reconocida y puede ser más común que la sepsis comprobada por hemocultivo, especialmente en el contexto de exposición previa a antibióticos en el bebé o la madre. (6)

Los reactantes de fase aguda, las citosinas y los antígenos de la superficie celular se han investigado como indicadores, pero ninguno de ellos se encuentra actualmente en un entorno clínico de rutina. A pesar de los datos prometedores para algunos biomarcadores inmunológicos, la evidencia actual muestra que ninguno de ellos puede diagnosticar el 100% de las infecciones. IL-6 es el marcador más potente para la evaluación del pronóstico . La procalcitonina (PCT) y la proteína C reactiva (PCR) son indicadores apropiados para la detección y seguimiento de la terapia con antibióticos (18 a 24 horas posteriores al inicio) con sensibilidad del 64 % y especificidad del 56%. (7)

Dentro del abordaje establecido en las guías mexicanas, el papel que juega la clínica del paciente es imprescindible, donde es justificado la toma de hemocultivo y el inicio de antibiótico empírico al presentar al menos 3 manifestaciones ya sea a nivel neurológico, respiratorio, cardiaco, gastrointestinal, dermatológico, musculo-esquelético o agregados.

El diagnóstico de certeza se llevará a cabo mediante la toma de hemocultivo. El conteo leucocitario durante las 6 a 12 horas posteriores al nacimiento son herramientas predictoras de riesgo de sepsis neonatal temprana sumado a datos clínicos y factores de riesgo detectables

La punción lumbar estará indicada previo al inicio de antibiótico si existen datos de meningitis; Posterior al inicio de antibióticos si presentan 1 o más hemocultivos positivos, PCR >10 mg/l o mala respuesta al tratamiento. (7)

Las plaquetas son uno de los componentes tangibles de la sangre, tras la activación, las plaquetas liberan una gran cantidad de citosinas y mediadores inflamatorios, que desempeñan un papel

importante en la inflamación y la respuesta inmune. La liberación de citosinas, especialmente los factores tisulares, sobreactivan el sistema de coagulación causando complicaciones graves como coagulación intravascular diseminada, isquemia e hipoxia, lo que finalmente resulta en un síndrome de disfunción multiorgánica. La asociación entre plaquetas y sepsis está bien establecida. El volumen medio de plaquetas (MPV), que se refiere al volumen medio de plaquetas individuales, se ha considerado un marcador del tamaño, la función y la reactividad de las plaquetas. Cuanto más alto es el volumen plaquetario medio, más activas son las plaquetas, lo que puede aumentar la formación temprana de trombos, lo que lleva a la adhesión y agregación plaquetarias, y aumenta el riesgo de complicaciones graves y muerte. (9)

El hemograma completo (CBC) y la proteína C reactiva sérica tienen un mejor valor predictivo negativo que un valor predictivo positivo. Los hallazgos de hemograma completo son la proporción de neutrófilos inmaduros y totales (proporción I / T) > 0,2, leucopenia (por debajo de 5000) o leucocitosis (> 25 000). Los niveles seriados de proteína C reactiva baja (niveles séricos por debajo de 10 mg / L) ayudan a descartar el diagnóstico de sepsis neonatal en un recién nacido con hemocultivo negativo (10). La sensibilidad y especificidad de la determinación de PCR a las 18 horas para sepsis precoz sería de 64% (IC95% 56%-73%) y de 56% (IC95% 53%-59%) respectivamente. El valor predictivo negativo (VPN) fue de 93% (IC95% 91%-95%) y el valor predictivo positivo (VPP) fue de 14% (IC95% 11%-17%). Además se han utilizado calculadoras de riesgo para sepsis neonatal precoz, como Early Onset Calculator en recién nacidos mayores de 35 SDG, para determinar el abordaje e inicio de tratamiento. (11)

TRATAMIENTO

El esquema antibiótico empírico de elección continúa siendo ampicilina más aminoglucósido de elección gentamicina. Como segunda línea se recomienda el uso de una cefalosporina en monoterapia. En caso de sospecha de bacterias gram negativo se asocia cefotaxima, cefepime o carbapenémicos. Sustituir penicilina por dicloxacilina en presencia de absceso, onfalitis o pústulas cutáneas, y agregar vancomicina en sospecha de *S. aureus multirresistente* (10). Se cuenta actualmente con información científica de elevada calidad que propone la asociación entre el uso de antibióticos en el período neonatal con la alteración en la adquisición de microbiota intestinal con efectos a corto plazo (enterocolitis necrotizante, broncodisplasia pulmonar y muerte), y a largo plazo (obesidad, enfermedades autoinmunes, diabetes tipo 2). (11)

PREVENCIÓN

La única intervención probada para disminuir la incidencia de aparición temprana de sepsis neonatal es el tratamiento materno con antimicrobianos intravenosos durante el parto, agentes para la prevención de Streptococcus grupo B. Para la profilaxis se recomienda el uso de ampicilina, o cefazolina. Ya no se recomienda eritromicina para la profilaxis debido a las altas tasas de resistencia (10)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México la sepsis es un problema de salud pública. Es necesario conocer los factores de riesgo que predisponen a esta entidad, además de reducir el uso empírico de antibióticos de manera temprana por el riesgo que conlleva al aumento de las morbilidades como riesgo de enterocolitis necrotizante, candidiasis invasiva y muerte, resistencia a antibióticos y efectos adversos. La incidencia de sepsis en el periodo neonatal es mayor que en cualquier otra etapa de la vida. En Estados Unidos se reportan de 1.5 a 3.5 casos por cada 1000 nacidos vivos, mientras que en México se registran de 4 a 15.4 casos por 1000 nacidos vivos. Aun cuando la tasa de letalidad ha disminuido debido al uso de antimicrobianos, se estima que de 2 a 3% de los neonatos a término y del 20 a 30% de los neonatos pretérmino morirán a causa de Sepsis neonatal temprana, debido a que prácticamente todos los neonatos de muy bajo peso (< 1000 g) y aproximadamente la mitad de los nacidos a término, requerirán de una unidad de terapia intensiva para el manejo de dificultad respiratoria y el soporte hemodinámico (1) .

JUSTIFICACIÓN

En México, la sepsis bacteriana del recién nacido es la segunda causa de muerte (12,3%), en pacientes de uno a seis días de vida. Representa una entidad patológica frecuente en el recién nacido asociado a la prematurez y factores de riesgo perinatales bien estudiados hasta el momento; Identificar los hallazos clínicos y bioquímicos en nuestro hospital nos brindaran utilidad en el manejo oportuno de el recién nacido prematuro con sepsis temprana, debido a la escasa información en investigación en nuestro hospital, siendo un tema de interés, buscando mejorar el pronóstico y la sobrevida.

Por lo que se realiza la siguiente pregunta de investigacion:

¿Cuál es la caracterización clínica y bioquímica del prematuro con sepsis neonatal temprana?

HIPÓTESIS

La presencia de apnea y trombocitopenia son los marcadores clínicos y bioquímicos más frecuentemente reportado en recién nacidos prematuros con sepsis neonatal temprana.

OBJETIVOS

GENERAL:

- Determinar las características clínicas y bioquímicas de la sepsis neonatal temprana en el RN prematuro.

ESPECÍFICOS:

- 1- Identificar las características clínicas perinatales en el paciente prematuro con ST.
- 2- Determinar las características bioquímicas de la ST en los pacientes prematuros hospitalizados en el Hospital Infantil del Estado de Sonora

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional , descriptivo de una serie de casos clinicos, donde se incluyeron 23 expedientes de pacientes que ingresaron con diagnóstico de sepsis neonatal temprana a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del “Hospital Infantil del Estado de Sonora” en el periodo de Enero 2022 a Octubre 2022.

El grupo de estudio se integró por 21 RN prematuros los cuales cumplieron con los criterios de selección establecidos.

Se consideró como sepsis neonatal temprana al RN prematuro que tuviera: dificultad respiratoria, ictericia, intolerancia a la vía oral, niveles de corte mayor de 10 mg/dL de PCR o mayor de 2 ng/ml de PCT ; Leucopenia < 5000 o leucocitosis >25,000 , trombocitopenia menor 150,000, con o sin hemocultivo positivo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se creó base de datos en Excel y el análisis estadístico se realizó en Statistical Package for Social Science (SPSS) v.22 para computadora personal.

CUADRO 1 . OPERACIONAL DE VARIABLES

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Medición
Edad gestacional	Edad de un embrión, un feto o un recién nacido desde el primer día de la última menstruación.	Cuantitativa	Termino Pretermino tardío Pretermino moderado Pretermino extremo
Corioamnionitis	Infección de la placenta y líquido amniótico	Cualitativa	Presente Ausente
Infección de vías urinarias	Infección en cualquier parte del sistema urinario, los riñones, la vejiga o la uretra.	Cualitativa	Presente Ausente
Cervicovaginitis	Infección de útero, ovarios y trompas de falopio	Cualitativa	Presente Ausente
Ruptura prematura de membranas prolongada	trastorno que se produce en el embarazo cuando el saco amniótico se rompe más de 18 horas antes del inicio del trabajo de parto	Cualitativa	Presente Ausente

	parto		
Apnea	cese de la respiración de un bebé prematuro que dura más de 20 segundos y/o se acompaña de hipoxia o bradicardia	Cualitativa	Presente Ausente
Dificultad respiratoria	Se presenta como nasal, quejido espir, tiraje intercostal, disoc toracoabdominal	Cualitativa	Presente Ausente
Intolerancia a la via oral	Vomito o distension abdominal a la alimentacion	Cualitativa	
Ictericia	Coloracion amarilla de la piel y tegumentos	Cualitativa	Presente Ausente

CONSIDERACIONES BIOÉTICAS

Para la atención de pacientes con el diagnóstico de sepsis neonatal temprana se contó con el consentimiento informado de hospitalización, anexo a cada expediente físico, en el servicio de neonatología. Los datos fueron manejados únicamente por el investigador. De acuerdo con el reglamento de la Ley General de la Salud en Materia de Investigación para la Salud, en su artículo 17, esta investigación se considera con riesgo mínimo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Recién nacidos pretérmino con diagnóstico de Sepsis Neonatal Temprana hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital infantil del Estado de Sonora.

2. Recién nacidos prétermino que nacieron en el Hospital Infantil del Estado de Sonora

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Recién nacidos con malformaciones congénitas
2. Recién nacido con expediente incompleto.

RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron 21 expedientes de prematuros con diagnóstico de sepsis neonatal temprana, hospitalizados en la UCIN del Hospital Infantil del Estado de Sonora, en el periodo comprendido entre enero y octubre 2022. En el cuadro 2. Se presentan las características perinatales, donde predomina el peso mayor o igual a 1501gr en un 85%; en relación a la edad gestacional , un 61.9% fueron pretérmino tardío (34-36 semanas de gestacion) con una media de edad de 34 semanas de gestación. Como antecedente materno, el 47.6% curso con infección de vías urinarias, de hasta 14 días previos al término del embarazo. El diagnóstico de corioamnionitis se encontró en 4.8%, la cervicovaginitis en 5% y la ruptura prematura de membranas (RPM) de larga latencia en 7%, de la población estudiada.

Cuadro 2. Características clínicas perinatales de los recién nacidos con diagnóstico de sepsis temprana

	n=21	%
<i>Peso (g)</i>		
<1500	3	14.3
1501->	18	85.7
<i>SDG</i>		
28-31	2	9.5
32-33	6	28.6
34-36	13	61.9
<i>IVU</i>		
Ausente	11	52.4
Presente	10	47.6
<i>Corioamnionitis</i>		
Ausente	20	95.2
Presente	1	4.8
<i>Cervicovaginitis</i>		
Ausente	16	76.2
Presente	5	23.8
<i>RPM</i>		
Ausente	14	66.7
Presente	7	33.3

?

RPM: Ruptura prematura de membranas. IVU: Infección de vías urinarias. SDG: Semanas de gestación.

En el cuadro 3. Se muestran las características clínicas, donde el 57.1% de los RN presentaron datos de dificultad respiratoria (tiraje intercostal, aleteo nasal, disociación toracoabdominal, quejido), un 9.5% presentó apnea, 19% de los RN cursaron con intolerancia a la vía oral (vómito), el 66.7% se manifestó con ictericia y un 9.5% se con hipertermia (>37.2 °C).

Cuadro 3. Características clínicas de los recién nacidos con diagnóstico de sepsis temprana

	n=21	%
<i>Dificultad respiratoria</i>		
Ausente	9	42.9
Presente	12	57.1
<i>Apnea*</i>		
Ausente	18	85.7
Presente	2	9.5
S/D	1	4.8
<i>Intolerancia vía oral</i>		
Ausente	17	81.0
Presente	4	19.0
<i>Ictericia</i>		
Ausente	7	33.3
Presente	14	66.7
<i>Fiebre</i>		
No	19	90.5
> 37.5	2	9.5

?

S/D: Sin determinarse en el expediente clínico la ausencia o presencia.

En relación a las características bioquímicas , el 9.5% de los RN presentó leucocitosis >25,000, 4% leucopenia <5,000, se registró en un 23.8% trombocitopenia <150,000, el 9.5% de los RN presentaron niveles de cohorte de PCR >10 mg/L dentro de las primeras 24 horas de vida extrauterina, y solo un 2% presento PCT positiva de 2 ng/ml entre las 6 y 24 hrs de nacimiento. Se realizó solo en el 14% toma de hemocultivo periférico , sin reportar germen aislado .

Cuadro 4. Características bioquímicas de los recién nacidos con diagnóstico de sepsis temprana

	n=21	%
<i>Leucocitosis</i>		
Ausente	19	90.5
> 25,000 μ l	2	9.5
<i>Leucopenia</i>		
Ausente	17	81.0
< 5,000 μ l	4	19.0
<i>Trombocitopenia</i>		
Ausente	16	76.2
< 150,000 μ l	5	23.8
<i>Proteína C reactiva</i>		
> 10 mg/L	19	90.5
Presente	2	9.5
<i>PCT</i>		
No	19	90.5
> 2.0 ng/ml	2	9.5

?

PCT: Procalcitonina

La mortalidad de la población estudiada (n=21) , fue solo del 4%, relacionada con peso extremadamente bajo al nacimiento y prematuridad extrema. Clínicamente se manifestó con hipertermia e ictericia, con trombocitopenia en su analítica sanguínea.

DISCUSIÓN

- La Sepsis neonatal temprana continua siendo una de las principales causas de muerte en el recién nacido, sobretodo en países en vía de desarrollo como el nuestro, por lo que requiere de una identificación temprana y tratamiento oportuno .
- En el presente trabajo, se estudiaron características perinatales como factores de riesgo mas frecuentemente asociados , dentro de ellas, los antecedentes maternos, donde la de mayor frecuencia fue infección de vías urinarias en la madre, en una temporalidad de hasta 14 días previos al término del embarazo; Se presentaron en menor porcentaje otras patologías infecciosas en la madre como corioamnionitis , cervicovaginitis y ruptura prematura de membranas de larga latencia. Fajardo Dubòn en 2017 menciona a la ruptura prematura de membrana mayor de 18 horas la de mayor frecuencia.
- Por otro lado, la edad gestacional reportada por Clemades Et al en 2019, muestra que el riesgo es inversamente proporcional a la edad gestacional (2), sin embargo en el presente estudio, fue mas frecuente en recién nacidos pre términos tardíos en relación a los pre términos extremos , además de relacionarse con un peso mayor a 1501 gr.
- Se estudiaron , las características clínicas que presentaron los RN durante su hospitalización, con signos y síntomas inespecíficos , resultando la ictericia la manifestación clínica mayormente relacionada al diagnostico de SNT , excluyendo a los paciente pre términos que cursaban con una ictericia fisiológica; En 2020, Neal Et al. Excluye al a ictericia como predictor de gravedad (5),sin embargo se observó que datos clínicos como dificultad respiratoria, hipertermia, apnea y vomito se encontraron presentes en menor porcentaje de pacientes, orientándonos a la búsqueda intencionada de los mismos ante la sospecha de SNT en el prematuro. Se ha utilizado como herramienta diagnostica la calculadora de Kaiser para predecir el riesgo de sepsis temprana en recién nacidos mayores de 34 semanas de gestación, y la calculadora Early Onset Calculator, justificando el uso de antibiótico y la hospitalización. Sin embargo su utilidad es limitada en nuestra institución debido a que no se realiza el aislamiento de Estreptococo en la madre, y aún no es definida la incidencia del diagnostico.
- La característica bioquímica que se observó con mayor frecuencia fue la trombocitopenia (<150,000) , sin mostrar cambios en el valor de volumen plaquetario medio, el cual establece Wang J en 2020, su utilidad como predictor de gravedad al estar asociado a formación de trombos(8). Debido a la limitante de recursos, la realización de hemocultivo se realizo en solo 5 de los pacientes, con

resultado de los mismos sin germen aislado, a pesar de continuar siendo el estándar de oro, Sobrero Et al. mencionan hasta un 50% de falsos negativos en casos donde la toma del mismo es con una técnica inadecuada como una muestra insuficiente (11), por lo que no debe de retrasarse el inicio del tratamiento esperando el resultado del mismo. En la guía IDSA de 2018 sobre la utilización de las técnicas microbiológicas para el diagnóstico de enfermedades infecciosas se sugiere la realización de Hemocultivo con un volumen de al menos 2 ml para detectar bacteriemias de muy bajo grado (definidas como 1,1 a 10 UFC/ml); e idealmente la realización de dos, uno para microorganismos anaerobios y otro para aerobios (de al menos 1 ml de volumen de sangre). En estos casos, 1 ml puede detectar 5 UFC hasta en 99% de los casos.

- La elevación de reactantes de fase aguda como PCR y PCT se encontró en menor porcentaje de los pacientes, esto pudiéndose atribuir al momento de la toma de la muestra, por lo que se tiene mas de utilidad en el seguimiento del tratamiento o su suspensión tras una única toma a las 18 hrs posteriores al nacimiento, según lo recomendado en las guías SIBEN 2022 (11). No se sugiere la toma de punción lumbar de uso rutinario, a menos de que se presenten manifestaciones neurológicas, falta de respuesta al tratamiento convencional ó positividad de hemocultivo.

- El tratamiento que recibieron los pacientes coincide con las recomendaciones de la Guía de práctica clínica mexicana (7), siendo el de elección, a base de ampicilina y un amino glucósido dirigido contra los gérmenes causales de infección de vías urinarias maternas y corioamnionitis, como E.coli, Klebsiella P y Streptococos, con una duración mínima de 3 días y máxima de 7 días en base a evolución clínica y reactantes de fase aguda seriadas (72 hrs) .

CONCLUSIÓN

La sepsis neonatal temprana es aquella que se presenta en el recién nacido menor de 72 horas de vida, y el riesgo de presentarla es mayor en el recién nacido prematuro, así como en hijos de madre con corioamnionitis, ruptura prolongada de membranas e infección de vías urinarias al momento del nacimiento. El diagnóstico de sepsis en el RN no es fácil ya que muchos de los signos son inespecíficos. Lo más preciso es que un examen físico normal y un RN asintomático tienen un elevado valor clínico con muy buen valor predictivo para saber casi con certeza que la sepsis no está presente. En el presente estudio, se estudiaron las características clínicas y bioquímicas encontradas en el recién nacido prematuro con diagnóstico de SNT, con la finalidad de conocer el panorama en nuestro hospital y evaluar la respuesta al manejo de inicio temprano; Encontrando a la ictericia y la trombocitopenia (<150,000) presentadas en la mayoría de los pacientes ; Si bien el estándar de oro es

el resultado positivo del hemocultivo, en el hospital es de uso limitado por la disponibilidad del medio de cultivo, y por el porcentaje alto de resultados negativos ante un paciente con alta sospecha clínica. El uso de calculadoras predictivas para riesgo de sepsis neonatal temprana aun es de uso limitado, ya que no se practica de rutina como parte de tamizaje la detección de *Estreptococo* del grupo B en la madre , además de no contar con una cifra de incidencia actualizada en la institución, lo que puede sesgar dicho resultado, sería de beneficio en el hospital la búsqueda de estos factores , para la aplicación de las mismas, reduciendo el numero de pacientes que son hospitalizados e interrumpidos del alojamiento conjunto de manera innecesaria. No se recomienda el inicio temprano de antibiótico en aquel paciente con factores de riesgo sin presencia de manifestaciones clínicas ni cambios bioquímicos; Tampoco se recomienda en el recién nacido sin factores de riesgo y que presente solo una manifestación clínica aislada o un parámetro bioquímico alterado, disminuyendo el riesgo de provocar efectos adversos de los fármacos administrados. La duración del tratamiento antibiótico dependerá de la evolución clínica, así como del resultado del hemocultivo En RN inicialmente asintomáticos, quienes por la presencia de factores de riesgo tenían indicación de inicio de antibióticos, luego de obtener HC negativo se suspenderá el tratamiento. En el caso de RN sintomáticos, sin mejoría clínica, pero con HC negativo, evaluar la posibilidad de diagnósticos diferenciales cómo la sepsis viral u otras patologías En caso de HC positivo, la duración del tratamiento dependerá de si asocia meningitis y del germen .

REFERENCIAS

1. Roberto Anaya Prado. Estudio de casos y controles. Sepsis neonatal temprana y factores asociados .Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2017;55(3):317-23
2. Clemades MAM, Aríz MOC, Faure GJ, et al. Factores de riesgo perinatales en la sepsis neonatal. Estudio de tres años. Acta Med Cent. 2019;13(1):20-29.
3. Fajardo Dubón Germán , Flores Zelaya Ruth Elizabeth , Cárcamo Portillo Gloria. Caracterización general en sepsis neonatal temprana. Rev. Fac. Cienc. Méd. Julio - Diciembre 2017

CUADRO UNAM

Datos del alumno	
Autor	Dra. Azalia Paola González Pacheco
Teléfono	+52 6681641615
Universidad	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Facultad	Medicina
Número de cuenta	521235701
Datos del director de tesis	Dr. Miguel Ángel Martínez Medina
Datos de la tesis	
Título	CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y BIOQUÍMICA DE LA SEPSIS TEMPRANA EN RECIEN NACIDOS PREMATUROS DEL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA 2022
Palabras Claves	Sepsis neonatal temprana, características clínicas y bioquímicas.
Número de páginas	24