



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL ZONA NORTE

NOMBRE DE LA TESIS:

**“AGENTES ETIOLÓGICOS MÁS FRECUENTES DE SEPSIS NEONATAL
EN DIFERENTES SITIOS DE TOMA DE MUESTRA EN UNA UNIDAD DE
CUIDADOS INTENSIVOS”**

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA

PRESENTA: Dr. Vicente Manuel Palacios Anaya

DIRECTOR EXPERTO

DR. JESÚS ALEJANDRO ALAMEDA RODRÍGUEZ

ASESOR METODOLÓGICO

DRA MARIANA LEE MIGUEL SARDANETA



HEROICA CIUDAD DE PUEBLA DE ZARAGOZA.

FECHA: SEPTIEMBRE 2020

Dedicatoria

A mis padres Blanca Miriam y Vicente Manuel, por ser los principales promotores de mis sueños, por confiar y creer en mis expectativas, por los consejos, valores, principios que me han inculcado, gracias por su amor, trabajo, sacrificios y apoyo incondicional en todos los ámbitos, gracias a ustedes hemos logrado llegar hasta aquí. Ha sido y es un orgullo ser su hijo, son los mejores padres, que pude tener.

A mi hermana por estar siempre presente, acompañándome y por todo el apoyo, que me brindó a lo largo de esta etapa y de mi vida

A mi prometida Alexa que ha estado para impulsarme, apoyarme, aconsejarme, la cual también ha sufrido, y disfrutado este camino, demostrándome su amor, comprensión día a día, con la cual formaré mi familia, e iniciaremos un nuevo camino.

Por último y no menos importante, a todas las personas que me han apoyado y han hecho que el trabajo se realice con éxito en especial a aquellos que me abrieron las puertas y compartieron sus conocimientos.

Agradecimientos

En primer lugar dedico esta tesis Dios por ser el inspirador y darme fuerza para continuar en este proceso de obtener uno de los anhelos más deseados.

Agradezco a todas los doctores que intervinieron durante mi formación, que se tomaron una parte de su tiempo para guiarme en este camino, no solo en el ámbito profesional, sino también en el personal.

De igual manera un reconocimiento especial a la Dra Verónica y Dr Juan de Dios Palacios, los cuales tuvieron siempre la disposición para resolver mis dudas y demostrarme que no importa el rango o grado académico, el aspecto humano y de compañerismo se mantiene toda la vida, y por lo cual tengo el privilegio de poder llamarlos llamar colegas y amigos.

A todo el personal del hospital que con su apoyo permitió que esta etapa fuera mejor de lo esperado y a los pacientes ya que de ellos pude aprender y obtener experiencia para mi futura vida profesional.

Índice

1.- RESUMEN	1
2.- MARCO TEÓRICO	2
2.1.- ANTECEDENTES GENERALES:	2
2.2.- ANTECEDENTES ESPECÍFICOS:	5
3.- JUSTIFICACIÓN	19
4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
6.- OBJETIVOS	21
6.1.- OBJETIVO GENERAL:	21
6.2.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	21
7.- MATERIAL Y MÉTODOS	22
7.1.-CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	22
7.2.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:.....	22
7.3.- TIPO DE MUESTREO:.....	22
7.4 DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS	23
8.- TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS RECOLECCION DE DATOS	25
9.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	25
9.1.- GRÁFICA DE GANTT	25
9.2.- RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	26
9.2.1.- Fuentes de información	26
9.2.1.1.- Primarias	26
9.2.1.2.- Secundarias	26
9.2.1.3.- Terciarias	26
9.2.1.4.- Instrumentos de medición	26
9.2.1.5.- Validez y consistencia	26
10.- BIOÉTICA	27
11.- RESULTADOS	28
12.- DISCUSIÓN	34
13.- CONCLUSIONES	37
14.- BIBLIOGRAFÍA	38
15.- ANEXOS	42

1.- RESUMEN

“AGENTES INFECCIOSOS MÁS FRECUENTES DE SEPSIS NEONATAL EN DIFERENTES SITIOS DE TOMA DE MUESTRA EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS NEONATALES”

Introducción. La sepsis neonatal deriva de invasión y proliferación de bacterias, hongos o virus en el torrente sanguíneo del recién nacido. El agente etiológico depende del tiempo, factores de riesgo y exposición pre, peri y postnatal. El hemocultivo es el “estándar de oro” en el diagnóstico.

Objetivo. Describir agentes etiológicos más frecuentes de sepsis neonatal en diferentes sitios de toma de muestra en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

Material y métodos. Estudio descriptivo, transversal, retrospectivo en pacientes atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital General Zona Norte de enero 2019–enero 2020. Se incluyó a neonatos con sepsis temprana y tardía nacidos en el nosocomio con expediente completo. Se aplicó estadística descriptiva. Las variables categóricas se expresaron en frecuencia y porcentajes. Las variables cuantitativas con medidas de tendencia central y dispersión.

Resultados. Se estudiaron a 169 pacientes hospitalizados en UCIN 54%, UCIREN 46%. La edad media 19 días, DE 17.6, sexo masculino 63%. El grupo más afectado fueron prematuros entre 29-32 SDG, peso 1501-1499 gr. 97 pacientes tuvieron antecedente de infección materna, siendo la IVU la dominante en 34%. *Staphylococcus epidermidis* fue el agente aislado más común 41%, seguido de *Acinetobacter baumannii* 22%. De acuerdo al sitio de toma de muestra, se identificó en cultivo de punta de catéter 51% y en hemocultivo periférico 30% a *Staphylococcus epidermidis*. En hemocultivo central el agente causal fue *Acinetobacter baumannii* 24%.

Conclusiones.

Conocer los agentes etiológicos más frecuentes en nuestra población de acuerdo al sitio, ayuda a tomar decisiones terapéuticas empíricas de primera línea. *Staphylococcus epidermidis*, integrante de la flora normal de piel, coloniza cuerpos extraños causando infecciones en inmunocomprometidos. Resulta trascendental apegarnos a las medidas de prevención y control para disminuir las infecciones nosocomiales trayendo como consecuencia menor mortalidad y morbilidad en recién nacidos.

2.- MARCO TEÓRICO

2.1.- ANTECEDENTES GENERALES:

El cuidado intensivo neonatal se inició de manera conservadora en los años 60 del pasado siglo en los Estados Unidos de América. No fue hasta la introducción de la ventilación asistida y nutrición parenteral, que se avanzó sustancialmente en el tratamiento del recién nacido pre término, pues se logró mayor sobrevida de los neonatos de muy bajo peso, y más recientemente, los esfuerzos se han dirigido a los niños con peso al nacer menor de 750 g. Esto ha llevado a un mayor número de procesos intervencionistas, y al riesgo de mayor incidencia de las infecciones en el período neonatal que en otras etapas de la vida. ⁽¹⁾

En 2010, en todo el mundo, 7.6 millones de niños menores de 5 años murieron, principalmente debido a causas infecciosas, incluida la sepsis; las muertes neonatales (en los primeros 28 días de vida) representaron el 40% del total de vidas perdidas. En 1990, tanto las Naciones Unidas (ONU) como la Organización Mundial de la Salud (OMS) priorizaron una reducción de 2/3 en la tasa de mortalidad infantil inaceptable para 2015. Sin embargo, en 2013, el 44% de las muertes en niños menores de cinco años ocurrieron durante el período neonatal, frente al 37% en 1990. A pesar de los grandes avances en la atención neonatal y el aumento de la investigación, en los países desarrollados, cuatro de cada diez bebés con sepsis mueren o experimentan una discapacidad importante, incluida una discapacidad permanente del desarrollo neurológico significativo. ⁽²⁾

Un grupo de trabajo de especialistas en sepsis fue convocado por la Society of Critical Care Medicine y la European Society of Intensive Care Medicine, a fin de evaluar y actualizar las definiciones de sepsis y shock séptico. Como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección. ⁽³³⁾

Estos informes comúnmente clasifican la causa de muerte por tipo de infección, en lugar de por presencia de sepsis, que es la vía fisiopatológica final común para la disfunción orgánica y la muerte por la mayoría de las enfermedades infecciosas. Aunque los estudios individuales han informado la incidencia de sepsis

a nivel de población en países de altos ingresos, los datos sobre la incidencia global de sepsis pediátrica están ausentes. ⁽³⁾

La incidencia de sepsis de inicio tardío difiere en los lactantes a ciertas edades gestacionales, peso al nacer, género y condiciones, y se asocia con varios procedimientos invasivos realizados durante los cuidados intensivos. Para disminuir la carga de la enfermedad, es esencial identificar posibles factores de riesgo, seguidos de medidas preventivas o de control de infecciones efectivas. ⁽⁴⁾

Aunque la incidencia de sepsis invasiva de inicio temprano es alta en comparación con la mayoría de las infecciones invasivas en los grupos de mayor edad, el número de casos individuales sigue siendo bajo porque el grupo de edad (primeros 3 días de vida) es muy estrecho. Por lo tanto, los estudios de hospitales individuales son un desafío para la determinación de tendencias, particularmente si son de interés las tendencias específicas de patógenos y las tendencias entre subgrupos, como los recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer. En 2005, la red del Programa de vigilancia activa de bacterias / infecciones bacterianas emergentes estableció una vigilancia activa basada en la población para las infecciones bacterianas invasivas de inicio temprano. ⁽⁵⁾

La incidencia y la etiología de la sepsis de inicio temprano y tardío en los recién nacidos es variable entre los países, lo que requiere que la terapia con antibióticos se adapte de manera específica a la institución. Sin embargo, las dificultades para confirmar el diagnóstico de sepsis neonatal han llevado al uso de una variedad de antibióticos durante períodos variables que conducen a la aparición de microorganismos resistentes a los antibióticos. ⁽⁶⁾

Se estima que hasta el 20% de los recién nacidos desarrollan sepsis y aproximadamente el 1% muere por causas relacionadas con la sepsis. La mortalidad relacionada con la sepsis se puede prevenir en gran medida con la prevención de sepsis en sí. Esto incluye reconocimiento oportuno, terapia antimicrobiana racional y atención de apoyo agresiva. La incidencia de sepsis neonatal según los datos de la Base de datos nacional perinatal neonatal (NNPD) es de 30 por 1,000 nacidos vivos. La red de NNPD que comprende 18 unidades neonatales de atención terciaria en toda la India encontró que la sepsis es una de

las causas más comunes de mortalidad neonatal que contribuye al 19% de todas las muertes neonatales. ⁽⁷⁾

Además, también se asocia con mayores costos médicos, estadías prolongadas en el hospital y resultados de desarrollo neurológico a largo plazo potencialmente pobres. Los bebés sobrevivientes, aproximadamente un cuarto de los recién nacidos, tienen secuelas neurológicas significativas como consecuencia de la afectación del SNC, shock séptico o hipoxemia secundaria a enfermedad pulmonar parenquimatosa severa a pesar de la pronta instigación de una terapia antibiótica efectiva. A pesar de esto, el mundo está presenciando una disminución constante en el número de muertes neonatales debido a sepsis, la mortalidad neonatal por sepsis disminuyó solo un 28 por ciento. ⁽⁸⁾

Las definiciones actuales de consenso para sepsis en niños y adultos se basan en umbrales y, por lo tanto, son estáticas. Una definición estática de sepsis tiene ventajas potenciales, pero también tiene limitaciones inherentes, incluida la incapacidad de incorporar cambios en el estado a lo largo del tiempo. Por ejemplo, un paciente puede cumplir con los criterios (de laboratorio o clínicos) para la definición de sepsis en un punto del proceso de la enfermedad, pero no en otro. Por lo tanto, una definición estática de sepsis probablemente se asociará con limitaciones en la precisión diagnóstica porque la sepsis es una condición dinámica, compleja y heterogénea. Esta característica desafiante de la sepsis, además del valor biológico / de corte utilizado para los biomarcadores y la variabilidad de las definiciones de sepsis entre los estudios, probablemente contribuye al valor predictivo positivo limitado con frecuencia, pero al alto valor predictivo negativo visto para los signos clínicos y las pruebas de laboratorio comunes utilizadas en los recién nacidos. ⁽⁹⁾

2.2.- ANTECEDENTES ESPECÍFICOS:

La sepsis neonatal se divide en inicio temprano (si los síntomas comienzan antes de las 72 h de vida) e inicio tardío (si los síntomas comienzan después). Se han utilizado varios puntos de corte, de 48 horas a 7 días, pero la mayoría de los estudios epidemiológicos usan 72 horas. La sepsis de inicio temprano es causada por agentes patógenos de transmisión materna. La corioamnionitis, la fiebre materna intraparto, la prematuridad, la ruptura prolongada de membranas y la profilaxis antibiótica intraparto inadecuada aumentan su riesgo. La sepsis de inicio tardío es causada por infecciones nosocomiales y es más común en prematuros y recién nacidos con hospitalizaciones prolongadas, uso de vías centrales, alimentación parenteral y ventilación mecánica. La sepsis de inicio tardío se presenta principalmente en lactantes de muy bajo peso al nacer. Su incidencia en los países desarrollados es de 3 a 3.7 por 1,000 nacidos vivos. Los patógenos de inicio tardío son más resistentes a los antibióticos que los patógenos de inicio temprano. ⁽¹⁰⁾

Agente causal

Los organismos que causan sepsis neonatal de inicio temprano suelen ser colonizadores del tracto genitourinario materno, lo que conduce a la contaminación del líquido amniótico, la placenta, el cuello uterino o el canal vaginal. El patógeno puede ascender cuando las membranas amnióticas se rompen o antes del inicio del parto, causando una infección intraamniótica. Por lo tanto, el bebé puede adquirir el patógeno en el útero o intraparto. Los factores de riesgo para la sepsis neonatal de inicio temprano incluyen factores maternos e infantiles. Los riesgos maternos, como la ingesta dietética de alimentos contaminados, pueden surgir antes del parto y el parto, siendo la contaminación por *Listeria monocytogenes* de alimentos refrigerados como las carnes frías el ejemplo más importante. Los procedimientos durante el embarazo, como el cerclaje cervical y la amniocentesis, que interrumpen la cavidad amniótica, también pueden aumentar las tasas de infección intraamniótica y sepsis neonatal posterior. Durante el parto, los factores de riesgo

maternos incluyen la ruptura prolongada de membranas, fiebre, colonización vaginal con *estreptococo del grupo B* (GBS) y bacteriuria por GBS. ⁽¹¹⁾

En un estudio en Lima, los gérmenes aislados con más frecuencia fueron *Staphylococcus epidermidis* (38.3%) y el *Staphylococcus aureus* (12%). También existen otros reportes nacionales en los que predominan los gérmenes Gram positivos, siendo el más frecuente el *S. epidermidis*. En los Estados Unidos predominan las cepas de *Streptococcus del grupo B* (GBS) y los Gram negativos. En Latinoamérica, los GBS son poco frecuentes, pero los Gram negativos son prevalentes. Actualmente, en países desarrollados y en vías de desarrollo existe tendencia al aislamiento de *Staphylococcus spp.*, en Estados Unidos se ha descrito esto en neonatos sometidos a procedimientos invasivos y en sepsis tardía. ⁽¹²⁾

En el estudio de El-Din et al, la incidencia de sepsis neonatal se asoció predominantemente con cocos grampositivos, específicamente *Estafilococo coagulasa negativo* en comparación con Gram negativos y *Candida spp.* Hallazgos similares se obtuvieron en otros estudios en Egipto y otros países diferentes (incluidos China, México, Sudáfrica y Kenia). Se informaron altas tasas de infecciones por *Estafilococo coagulasa negativo* en Oriente Medio, Sudeste de Asia y América Latina. En algunos estudios, los *Estafilococo coagulasa negativo* fueron más comunes para causar sepsis de inicio tardío. ⁽¹³⁾

La etiología es fundamentalmente bacteriana, pues las sepsis por hongos y virus suponen menos del 1% de los casos. Dentro de las bacterias, las más frecuentemente implicadas son *Streptococcus agalactiae* o estreptococo del grupo B (EGB) y *Escherichia coli* (*E. coli*). En relación con el peso al nacimiento, el EGB es más frecuente en niños de más de 1500 gr. y *E. coli* en niños menores de 1500 gr. Otros gérmenes implicados en las sepsis verticales, aunque más infrecuentes, son *E. faecalis*, otros *Streptococcus* y *Listeria monocytogenes*, dentro de los Gram positivos y *Klebsiella*, *H. influenzae* y *Enterobacter* dentro de los Gram negativos. ⁽³⁰⁾

En los países del tercer mundo es causada principalmente por microorganismos Gram negativos (*Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas* y *Salmonella*), seguido de organismos Gram positivos (*Streptococcus agalactiae* del grupo B, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* o *coagulasa*

negativos, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*). En una revisión de 11,471 hemocultivos positivos, 60% de los crecimientos bacterianos se debió a gérmenes Gram negativos, de los cuales, *Klebsiella pneumoniae* se aisló en mayor proporción (16-28%). En el estudio WHO Young Infant Study se incluyeron 360 neonatos, 26% de ellos presentó cultivos positivos y el mayor crecimiento se debió a *E. coli*.⁽³¹⁾

Cerca de la mitad de infecciones tempranas en los países subdesarrollados son debidas a *Klebsiella*, *Pseudomonas* y *Acinetobacter* spp, los cuales colonizan objetos inanimados como: envases de medicamentos, jabones líquidos y antisépticos dentro de las UCIN.⁽³¹⁾

La Organización Mundial de la Salud (OMS) efectuó un estudio multicéntrico que involucró a 1,313 pacientes entre 7 y 29 días de nacidos, a los cuales se les realizó hemocultivos y cultivo de líquido cefalorraquídeo, con resultados positivos en 5%; el porcentaje de aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* fue de 23%, resultado mayor que los bacilos Gram negativos (15.6%) y *Streptococcus* del grupo B (3.1%).⁽³¹⁾

Toma de cultivo

Existe una flora comensal cutánea residente y otra transitoria, es decir, el cuerpo humano no es estéril, hay bacterias sobre la piel y en las capas más profundas que corresponden, en general, a bacterias aeróbicas y anaeróbicas.⁽³⁴⁾

Entre los agentes más comunes se identifican: Aerobios *Staphylococcus coagulasa negativa*, *Corynebacterium* SP, *Micrococcus* SP, *Streptococcus viridans* y Anaerobios *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*.⁽³⁴⁾

Flora cutánea transitoria

Habitualmente es responsable el equipo de salud, específicamente en el caso de *Staphylococcus aureus*, que se transmite a través de las manos del personal. Otros colonizadores de la piel son el *Streptococcus* Grupo A, enterobacterias, el *Acinetobacter*, y la *Pseudomona*.⁽³⁴⁾

Toma de muestra

Es el procedimiento mediante el cual se obtiene el tejido o fluido para estudio microbiológico. La calidad de la muestra debe ser confiable, y la interpretación del resultado del estudio microbiológico depende de la calidad de la muestra.

Factores de riesgo

Las condiciones que determinan la etiología de las infecciones del recién nacido están relacionadas con la inmadurez inmunológica, los factores de riesgo maternos y los factores ambientales como el uso de profilaxis antimicrobiana o pruebas de tamizaje para la identificación temprana de enfermedades infecciosas durante el embarazo. En países en vías de desarrollo, es probable que el poco o nulo acceso a las intervenciones preventivas favorezca un panorama epidemiológico diferente, lo cual resalta la importancia de conocer información procedente de países no desarrollados.

Chin-Han Tsai y cols., observaron que los eventos de sepsis neonatal tardía por *E. coli* son más comunes en pacientes prematuros y con bajo peso al nacimiento; la fiebre materna durante el parto ($p < 0.035$) y la ruptura de membranas > 24 h ($p < 0.015$) se identificaron como factores de riesgo. ⁽¹⁴⁾ Los factores de riesgo de sepsis en los recién nacidos prematuros incluyen prematuridad extrema, bajo peso al nacer, uso de procedimientos invasivos, incluida la intubación, la presencia de líneas centrales, la necesidad de nutrición parental total con lípidos, la recepción de antibióticos de amplio espectro y el inicio tardío de la alimentación enteral. ⁽¹⁵⁾ Según Borghesi y Stronati, la inmadurez inmunológica, el uso frecuente de procedimientos invasivos y la hospitalización prolongada explican la alta incidencia de infecciones entre los recién nacidos prematuros. ⁽¹⁶⁾

Factores de riesgo materno

La historia materna proporciona información importante sobre la exposición a enfermedades infecciosas, colonización bacteriana, inmunidad (natural y adquirida) y factores de riesgo obstétrico (prematuridad, ruptura prolongada de membranas de 18 horas o más, corioamnionitis e infecciones del tracto urinario). Las tasas de ataque de sepsis neonatal aumentan sustancialmente en lactantes con bajo peso al nacer en presencia de corioamnionitis materna. Los factores que

influyen en cómo y si la colonización infantil da como resultado enfermedades como la prematuridad, la enfermedad subyacente, los procedimientos invasivos, el tamaño del inóculo, la virulencia del organismo infectante, la predisposición genética, el sistema inmune innato, la respuesta del huésped y la adquisición de anticuerpos IgG maternos transplacentarios, no están completamente entendidos. La aspiración o ingestión de bacterias en el líquido amniótico puede provocar neumonía congénita o infección sistémica, con manifestaciones frecuentemente aparentes antes del parto (distrés fetal y taquicardia), al momento del parto (apnea, distrés respiratorio y shock), o después de un período latente de algunas horas a 1–2 días (dificultad respiratoria, inestabilidad hemodinámica o shock). Además, la bacteriuria materna por GBS, indicativa de una gran carga de colonización por GBS, representa un riesgo notable de adquirir infección por GBS neonatal. La reanimación al nacer, incluida la intubación endotraqueal emergente o la inserción de un catéter vascular umbilical, se asocia con un mayor riesgo de infección bacteriana. Esta infección puede deberse a la exposición a organismos asociados con la colonización materna en el momento del nacimiento o la adquisición de agentes patógenos translocados durante los procedimientos asociados con la reanimación. ⁽¹⁷⁾

Criterios diagnósticos de sepsis neonatal

En 2005, la Conferencia Internacional de Consenso de Sepsis Pediátrica definió la sepsis como un "síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en presencia o como resultado de una infección sospechada o comprobada". Un SIRS se considera presente si se observan al menos dos de los siguientes cuatro criterios, uno de los cuales es temperatura anormal o recuento de leucocitos:

- Temperatura interna de más de 38.5 ° C o menos de 36 ° C.
- Taquicardia o bradicardia para niños menores de 1 año.
- Frecuencia respiratoria media de más de 2 desviaciones estándar por encima de lo normal para la edad o ventilación mecánica para un proceso agudo no relacionado con la enfermedad neuromuscular subyacente o la necesidad de anestesia general.

- Recuento de leucocitos elevado o deprimido por edad (no secundario a leucopenia inducida por quimioterapia) o más del 10% de neutrófilos inmaduros.

Los criterios de diagnóstico enumerados anteriormente se desarrollaron para mejorar el diagnóstico de sepsis pediátrica, desde recién nacidos hasta adolescentes hasta los 18 años de edad; el valor diagnóstico de estos criterios no se ha estimado en la sepsis neonatal. ⁽¹⁸⁾

Síntomas clínicos

Los síntomas de sospecha de sepsis de inicio temprano, incluyendo dificultad respiratoria, taquicardia o bradicardia, mala perfusión, hipo o hipertermia, irritabilidad / letargo e intolerancia / vómitos alimentarios no son específicos. Sin embargo, todas las pautas actuales recomiendan comenzar la terapia con antibióticos en recién nacidos a término y a corto plazo con signos clínicos de sepsis de inicio temprano. En ausencia de síntomas clínicos, la decisión de comenzar la terapia con antibióticos se basa en factores de riesgo maternos y / o perinatales y / o investigaciones de laboratorio. ⁽¹⁹⁾

Hemocultivo

El estándar de oro para el aislamiento y la verificación de los patógenos microbianos de la sepsis son los hemocultivos. Los hallazgos positivos de hemocultivos, en un entorno donde dichos hallazgos no se ajustan a la condición general del niño y donde sus pruebas de laboratorio (es decir, proteína C reactiva) son negativas, son comunes en la práctica diaria. Los hemocultivos falsos positivos suelen ser consecuencia de la contaminación de las muestras de sangre por las bacterias de la piel y el medio ambiente del niño. Los hemocultivos falsos positivos son un gran problema en la práctica, porque tales hallazgos a menudo conducen a una morbilidad falsamente alta y costos hospitalarios más altos. Los bebés prematuros con hemocultivos falsos positivos generalmente se tratan como niños con sepsis. ⁽²⁰⁾

Uno de los datos orientativos más importante lo constituye la propia identidad de los microorganismos aislados. Microorganismos patógenos como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y otras enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y *Streptococcus pneumoniae* son responsables de bacteriemias verdaderas en más del 90% de los casos. ⁽³⁵⁾

Problemas con el hemocultivo

El hemocultivo es el “estándar de oro” en el diagnóstico de sepsis neonatal, dado que confirma la presencia de patógenos en la sangre. Sin embargo, la tasa de positividad de esta prueba es baja. El volumen recomendado de sangre para un hemocultivo en neonatos es de 1 mL. Usando este volumen la sensibilidad de esta prueba es de solo 30-40%. Si se usan 3 mL la sensibilidad sube hasta 70-80%. Lamentablemente, en la práctica, el volumen inoculado promedio es menor a 0.5 mL, dado que es difícil tomar mayores volúmenes por el tamaño/peso del recién nacido y por la inestabilidad hemodinámica que pueden presentar como complicación del episodio de sepsis. Utilizar hemocultivos seriados tampoco parece solucionar completamente el problema, aunque es recomendable. ⁽²¹⁾

Cultivo punta de catéter central

La patogénesis de las infecciones asociadas a CVCs es multifactorial y compleja, resulta de la migración de organismos superficiales relacionados con la piel del sitio de inserción que migran por el tracto cutáneo del catéter con colonización eventual de la punta, este mecanismo extraluminal lleva a bacteriemia en los primeros días de cateterización. ⁽³⁶⁾

Intervienen también el material del cual está hecho el catéter siendo menor la frecuencia con CVCs de poliuretano que de silicona; la reacción de “cuerpo extraño” que induce alteraciones locales en los tejidos circundantes y las propiedades de adhesión de los microorganismos que forman biofilms bacterianos altamente resistentes a muchos agentes antimicrobianos. ⁽³⁶⁾

Agentes etiológicos más frecuentes relacionados a catéter venoso central, se aislaron *Staphylococcus coagulasa*, hongos del género *Candida* y *Enterobacteriaceae*. ⁽³⁶⁾

La infección relacionada con CVC constituye una de las principales complicaciones de su uso y la primera causa de bacteriemia nosocomial primaria. La incidencia de bacteriemia atribuible al uso de CVC es variable entre distintos centros hospitalarios. Los microorganismos más frecuentemente aislados son Gram positivos como *Staphylococcus coagulasa-negativa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* y *faecalis*, seguidos de los Gram negativos como *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter cloacae* y *Pseudomonas aeruginosa*.⁽³⁷⁾

Proteína C reactiva

La Proteína C reactiva (PCR) es un reactivo de fase aguda que se ha estudiado ampliamente como marcador de sepsis. Actuando a través del sistema inmune humoral, la PCR es importante en el reconocimiento y eliminación de patógenos bacterianos. La PCR aumenta en 6 a 18 horas después de un estímulo y alcanza su punto máximo de 8 a 60 horas más tarde. La PCR es sintetizada por el feto y el recién nacido, y alguna vez se pensó que las concentraciones no se veían afectadas por la edad gestacional. Sin embargo, estudios más recientes han encontrado que los niveles disminuyen en los recién nacidos prematuros. Existe un paso transplacentario mínimo de la PCR materna, lo que lo convierte en un candidato ideal como marcador de sepsis de inicio temprano en los recién nacidos.

Los niveles de PCR aumentan bastante lentamente después de un estímulo infeccioso, lo que hace que su sensibilidad sea baja durante las primeras etapas de la infección. La PCR puede usarse como un biomarcador específico y tardío de infección neonatal; de hecho, la PCR es más sensible y específica en el diagnóstico de sepsis neonatal que las modalidades más comúnmente utilizadas del recuento total de neutrófilos y la relación de neutrófilos totales/inmaduros. Sin embargo, se debe tener precaución porque el nivel de PCR también está elevado en condiciones no infecciosas, como aspiración de meconio, hemorragia intraventricular y asfixia perinatal.⁽²²⁾

Procalcitonina

La procalcitonina (PCT) es el péptido prohormona de calcitonina y un reactivo de fase aguda, independiente de los niveles de calcitonina, que está asociado con la inmunomodulación y la respuesta vascular asociada con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Producidas por monocitos y hepatocitos, las concentraciones de PCT aumentan temprano dentro de 2 a 4 horas, después de una exposición a un patógeno bacteriano durante la etapa aguda de la sepsis. Los niveles alcanzan su punto máximo a las 6-8 horas y permanecen elevados durante las próximas 24 horas, con una vida media de 24-30 horas. Excepcionalmente, las respuestas PCT y sus concentraciones no parecen verse afectadas por la edad gestacional al nacer. Sin embargo, hay un cambio continuo en el intervalo de referencia durante las primeras 48 horas después del nacimiento. La respuesta de fase aguda temprana La cinética de PCT lo convierte en un biomarcador predictivo atractivo para el diagnóstico precoz de sepsis neonatal en comparación con la utilidad de la PCR. De hecho, la utilidad diagnóstica de PCT en la infección de inicio temprano tiene una sensibilidad del 92%, especificidad del 97%, valor predictivo positivo del 94% y valor predictivo negativo del 96%.⁽²³⁾

IL-6

En respuesta a la exposición a endotoxinas bacterianas, las concentraciones de IL-6 aumentan antes que la CRP. La IL-6 del cordón umbilical aumenta constantemente en los recién nacidos con sepsis de inicio temprano. Se descubrió que la sensibilidad de IL-6 de la sangre del cordón para predecir la sepsis neonatal es del 87-100%, con valor predictivo negativo de 93-100% en algunas cohortes. Sin embargo, la vida media de IL-6 es muy corta y los niveles caen rápidamente a valores indetectables con el tratamiento; así la sensibilidad cae a las 24 y 48 h (67% y 58% respectivamente). Por lo tanto, IL-6 puede considerarse como un marcador temprano y sensible de infección neonatal. La precisión diagnóstica se mejora aún más combinando IL-6 (temprano y sensible) y PCR (tardío y específico) en las primeras 48 h de presunta sepsis clínica.⁽²⁴⁾

TNF- α

Se demostró que las concentraciones de TNF- α eran significativamente más altas en los recién nacidos infectados en comparación con los recién nacidos no infectados. TNF- α tiene una cinética muy similar a IL-6. Silveira et al. Observó que la precisión diagnóstica de TNF- α era equivalente a procalcitonina. La sensibilidad y la especificidad aumentan a 60% y 100% respectivamente cuando los niveles de TNF- α e IL-6 se combinan para el diagnóstico de sepsis neonatal. ⁽²⁴⁾

IL-8

La IL-8 es una citocina proinflamatoria que ayuda en la activación y la quimiotaxis de los neutrófilos. La IL-8 no solo sirve como marcador de sepsis sino que también se asocia con la gravedad de la infección. Se produce como resultado de la infección por monocitos, macrófagos y células endoteliales con una cinética similar a la IL-6. IL-8 tiene una sensibilidad y especificidad que van del 80 al 91% y del 76 al 100% respectivamente. En un estudio realizado por Boskabadi et al. en 93 neonatos mayores de 72 h de edad, las concentraciones séricas de IL-8 en neonatos no sobrevivientes fueron 3.3 veces más altas que los neonatos sobrevivientes. ⁽²⁴⁾

Punción lumbar

Es importante para el diagnóstico de meningitis. En el periodo neonatal la septicemia puede ser indistinguible de la meningitis. La incidencia de meningitis en recién nacidos es de 0.5 a 1 por cada mil nacidos vivos. Existe controversia sobre la realización de la PL en las primeras 72 horas de vida. Visser y colaboradores encontraron una incidencia de 1.8% en los primeros 3 días de vida, se agrega a la polémica el hecho que puede coexistir hasta en 30% meningitis y sepsis neonatal, sin embargo, Ajayi-Mokuolo, Shapiro y Hendricks-Muñoz encontraron incidencia mucho más baja de meningitis. Por todo lo anterior, se recomienda realizar punción lumbar en pacientes de más de 72 horas de vida (sepsis neonatal tardía ya que en este grupo puede llegar a 15% la incidencia), y en menores de 72 horas sólo si hay sospecha muy alta de meningitis. ⁽³²⁾

Tratamiento empírico

Actualmente, la OMS recomienda la ampicilina (o penicilina) más gentamicina como antimicrobianos de primera línea tanto para sepsis de inicio temprano como para sepsis de inicio tardío. Se recomienda a los recién nacidos con signos de infección por estafilococos (pústulas cutáneas extensas, abscesos u onfalitis) recibir cloxacilina en lugar de ampicilina. Las cefalosporinas de tercera generación, como la ceftriaxona, se sugieren como antimicrobianos de segunda línea. La duración recomendada del tratamiento es de 7 a 10 días, y aquellos que no responden dentro de 2 a 3 días se ajusta el régimen de tratamiento y se los deriva a atención de alto nivel, si es necesario. Actualmente, la OMS no recomienda la profilaxis antibiótica intraparto, pero se recomienda el tratamiento empírico con ampicilina y gentamicina en recién nacidos con factores de riesgo clínicos documentados al momento del parto, con revisión a las 48 horas. Ninguna de estas recomendaciones se basa en pruebas sólidas de eficacia. ⁽²⁵⁾

Lutsar et al reportó el uso de un total de 43 regímenes antibióticos empíricos diferentes en 113 pacientes. La monoterapia con meropenem o las combinaciones de cefotaxima más gentamicina o ampicilina más gentamicina se usaron con poca frecuencia, solo en diez (9%), uno (1%) y siete (6%) pacientes, respectivamente. Sin embargo, el 50% de los pacientes recibieron meropenem o una cefalosporina o ampicilina de tercera generación, ya sea solos o en combinación con aminoglucósidos y / o glucopéptidos. El uso de glucopéptidos empíricos (principalmente vancomicina en 51/58) y antifúngicos (principalmente anfotericina liposomal en 26/46) fue común e involucró al 51% y al 41% de los pacientes, respectivamente. Al comparar el uso de antibióticos empíricos entre el norte y el sur de Europa, los datos indican que cefotaxima, piperacilina / tazobactam y gentamicina se usaron con mayor frecuencia en el norte y teicoplanina exclusivamente en los países del sur de Europa. La mediana de la duración de la terapia antibacteriana empírica y general fue de 15 días (IQR 10-24) y 16 días (IQR 10-27), respectivamente. De 69 pacientes con sepsis de inicio tardío probado por cultivo, se administraron antibióticos empíricos apropiados a 42 (61%) pacientes,

inapropiados para 16 (23%) pacientes y no hubo evaluación disponible en los 11 (16%) casos restantes. ⁽²⁶⁾

Consideraciones del tratamiento

La seguridad y la eficacia de las farmacoterapias antimicrobianas dependen de los parámetros fisiológicos que rigen los procesos farmacocinéticos fundamentales de absorción, distribución, metabolismo y eliminación. El crecimiento y el desarrollo ejercen una influencia sustancial sobre la disposición de fármacos. Entre los recién nacidos, la farmacocinética de los medicamentos puede cambiar rápidamente con la maduración de la función hepática y renal. Además, la variabilidad farmacocinética es alta en esta población, debido a las diferencias en la edad gestacional y postnatal, la presencia de hipoxia, patologías cardiovasculares y gastrointestinales, perfusión de órganos terminales y muchos otros factores.

La absorción es el proceso farmacocinético que rige la cantidad de medicamento administrado que ingresa al cuerpo. La administración intravenosa es común entre los recién nacidos para garantizar una absorción rápida y completa. Sin embargo, con respecto a los agentes administrados por vía oral, se utilizan con frecuencia dos parámetros para cuantificar la absorción, que incluyen el factor independiente del tiempo conocido como el grado de absorción (biodisponibilidad) y el factor dependiente del tiempo conocido como la tasa de absorción. La biodisponibilidad es una función de la fracción del fármaco que se absorbe y la fracción que sufre la inactivación hepática de primer paso. La tasa de absorción es una función de la ruta, la formulación y las características fisicoquímicas del fármaco, así como de procesos fisiológicos como el vaciado gástrico y el flujo sanguíneo. En los recién nacidos, las diferencias de desarrollo en la composición fisiológica y la función del estómago, el intestino y el tracto biliar pueden alterar la absorción del fármaco. Durante la infancia, el tiempo de vaciado gástrico prolongado puede disminuir la entrada del fármaco en el intestino, el sitio principal de absorción del fármaco. ⁽²⁷⁾

Riesgos a largo plazo de sepsis neonatal

Aunque las tasas y la mortalidad como consecuencia de la sepsis neonatal están disminuyendo en algunos entornos, varios estudios sugieren que los sobrevivientes o la sepsis neonatal tienen un mayor riesgo de secuelas adversas del desarrollo neurológico. Las imágenes cerebrales revelan lesión de la sustancia blanca en los sobrevivientes que puede estar asociada con un retraso en el desarrollo neurológico. En una revisión retrospectiva de 133 recién nacidos con edad gestacional < 34 semanas, se observó que múltiples infecciones postnatales se asociaban con lesión progresiva de la sustancia blanca. El 13% de los lactantes que tuvieron algún episodio de sepsis tuvieron evidencia de lesión de la sustancia blanca en comparación con el 4.7% que no tuvo un episodio documentado de sepsis postnatal (odds ratio (OR) 3.2; intervalo de confianza (IC) del 95% 0.8-11.8). De los lactantes que tuvieron múltiples episodios de sepsis, el 36.4% tenía evidencia de lesión de la sustancia blanca por imagen en comparación con el 5% de los lactantes con manifestaciones que tuvieron 1 o menos episodios (OR 10.9; IC 95% 2.5-47.6). Entre una cohorte de 6,093 lactantes con muy bajo peso al nacer, aquellos con antecedentes de infección tenían significativamente más probabilidades de desarrollar parálisis cerebral, tener puntajes más bajos en las escalas de neurodesarrollo de Bayley, tener discapacidad visual y experimentar un crecimiento deficiente. ⁽²⁸⁾

Prevención de la sepsis neonatal tardía

Dado que el tratamiento de la sepsis no siempre protege a los bebés del riesgo de trastornos del desarrollo neurológico a largo plazo, la mejor estrategia es prevenir en lugar de tratar la sepsis de inicio tardío. Hasta ahora, el cumplimiento de los protocolos de control de infecciones sigue siendo la piedra angular de la prevención de la sepsis de inicio tardío. Al implementar paquetes de estrategias basadas en la evidencia, a saber, higiene de manos, precauciones de barrera completa, antisépticos de la piel con clorhexidina al 2%, evitar la ruta femoral y la pronta extracción de catéteres innecesarios, combinados con apoyo cultural y conductual, la iniciativa Matching Michigan resultó en una notable disminución del 47.3% en la tasa de infecciones del torrente sanguíneo de los catéteres venosos

centrales en 19 UCI pediátricas en Inglaterra. También se demostró que los paquetes estandarizados de atención de catéteres utilizados entre las UCIN de Ohio son efectivos al reducir el 20% de sepsis de inicio tardío. Debido a que casi un tercio de sepsis de inicio tardío no se asociaron con catéteres intravasculares, la mejora puede requerir otras medidas preventivas, como el uso de esteroides prenatales, reducción de la ventilación mecánica asistida, aplicación temprana de presión positiva continua en las vías respiratorias, administración temprana de surfactante y estrategias óptimas de alimentación. Además, los sistemas de vigilancia a nivel nacional pueden contribuir a la reducción de sepsis de inicio tardío neonatales al proporcionar datos de vigilancia continuos para la gestión de calidad y la evaluación comparativa entre las instituciones. Cabe destacar que las colaboraciones interdisciplinarias en la interfaz de la microbiología y la inmunología han inspirado recientemente nuevas estrategias para prevenir la sepsis de inicio tardío neonatal.

(29)

3.- JUSTIFICACIÓN

La sepsis neonatal está considerada dentro de las tres principales causas de mortalidad neonatal en nuestro país, cifra que no ha variado en el tiempo. Pese a que en los últimos años los avances en cuidados neonatales han aumentado la sobrevivencia y reducido las complicaciones, la sepsis neonatal temprana y tardía sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad.

En México, la mortalidad de recién nacidos corresponde al 41% del total de defunciones de menores de cinco años considerándose un problema de salud pública. Para Puebla existe una tasa de sepsis de 25.7 por cada diez mil egresos.

Debido a la escasez de datos epidemiológicos imperantes en nuestro país y sobre todo a la disponibilidad de estos para realizar análisis, esta investigación servirá para iniciar la recolección de datos, beneficiando directamente al Hospital General Zona Norte, y a las Unidades de Cuidados Intermedios e Intensivos, proporcionando el agente etiológico más frecuente, dependiendo del sitio de toma de muestra y poder realizar intervención oportuna.

4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los últimos años se ha tenido transición epidemiológica de pacientes y afecciones vistos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Algunos de estos cambios podrían explicarse por la introducción de diversas estrategias para el manejo de los recién nacidos prematuros, incluyendo aquellos con peso extremadamente bajo, que han impactado favorablemente en los índices de sobrevida y morbilidad.

A pesar de los avances en terapia antibiótica y de las medidas de soporte; la sepsis sigue siendo causa importante y quizás inaceptable de morbilidad y mortalidad neonatal, la cual conlleva graves secuelas en los diferentes órganos; además del impacto social y altos costos sanitarios.

Las razones de la alta incidencia de infección se relacionan con la invasión, por medio de catéteres, ya sea de tipo umbilical, percutáneo o central, que se utilizan en UCIN o UCIN, por lo que resulta la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los agentes etiológicos más frecuentes de sepsis neonatal en diferentes sitios de toma de muestra en una unidad de cuidados intensivos?

6.- OBJETIVOS

6.1.- OBJETIVO GENERAL:

Determinar los agentes etiológicos más frecuentes de sepsis neonatal en diferentes sitios de toma de muestra en una unidad de cuidados intensivos

6.2.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Identificar la edad, sexo, semanas de gestación y peso de los pacientes
- Demostrar el sitio de terapia intensiva de ingreso (UCI o UCIREN)
- Determinar factores de riesgo maternos para sepsis
- Identificar el sitio de la toma de muestra más frecuente

7.- MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal, retrospectivo en el Servicio de Neonatología del Hospital General del Norte en el periodo Enero 2018 – Marzo 2019.

La muestra se conformó de acuerdo a criterios de selección de forma no probabilística.

La unidad de población se conformó con cada paciente neonato con sepsis ingresado a terapia intensiva e intermedia neonatal.

Los datos se obtuvieron de los expedientes clínicos y se anotaron en formas de recolección diseñadas para tal fin; se codificaron y se concentraron en hoja electrónica de Excel y luego se utilizó el programa estadístico SPSS versión 25.

7.1.-CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes neonatos nacidos en HGZN con diagnóstico de sepsis, de cualquier edad gestacional, con cualquier antecedente materno de infección.

7.2.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Pacientes con expediente incompleto

Pacientes cuyo reporte de agente etiológico no es concluyente.

7.3.- TIPO DE MUESTREO:

No probabilístico.

7.4 DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS

Tabla 1. Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Escala	Medición
Edad gestacional	Edad del embarazo calculada desde el primer día de la última menstruación normal hasta el nacimiento o hasta evento gestacional en estudio	Edad del recién nacido al momento de nacer expresado en semanas de gestación, de acuerdo a Capurro o ballard.	Cuantitativa	De intervalo	En semanas
Genero	Sexo particular de una persona, }Grupo taxonómico de especies que poseen uno o varios caracteres diferenciales	Masculino Femenino	cualitativa	Dicotómica	Masculino o Femenino
Peso recién nacido	Peso en gramos del neonato al momento del nacimiento.	Peso del recién nacido al momento de nacer expresado en gramos	Cuantitativa	Continua	Gramos
Hemocultivo	Extracción de sangre con técnica aséptica para determinar la presencia de algún agente en la sangre a través de un cultivo de esta	Resultado de cultivo positivo o negativo, con reporte nombre de microorganismo	Cualitativa	Nominal	Positiva Negativa
Cultivo punta de catéter	Consiste en cortar asépticamente el extremo distal del catéter e introducirlo en un tubo con medio de cultivo líquido.	Resultado de cultivo positivo o negativo, con reporte nombre de microorganismo	Cualitativa	Nominal	Positiva Negativa
Cultivo LCR	Toma de muestra la cual se realiza mediante punción, asépticamente obteniéndose LCR, el cual se deposita en tubos estériles para su estudio.	Resultado de cultivo positivo o negativo, con reporte nombre de microorganismo	Cualitativa	Nominal	Positiva Negativa
Aspirado transtraqueal	Técnica diagnóstica invasiva	Resultado de cultivo	Cualitativa	Nominal	Positiva

	para la obtención de muestras del tracto inferior del aparato respiratorio, por medio de la inserción de una sonda orogástrica a través de la cánula orotraqueal.	positivo o negativo, con reporte nombre de microorganismo			Negativa
Factores de riesgo maternos					
Rotura prematura de membranas	Es un trastorno que se produce en el embarazo cuando el saco amniótico se rompe más de una hora antes del inicio del trabajo de parto.	Presencia de rotura y su registro en su historia materno perinatal orina patológica.	Cualitativa	Nominal	Si/No
Infección urinaria	Presencia de síntomas y signos sugerentes asociado a invasión y multiplicación en la vía urinaria de organismos patógenos	Presencia de un número significativo de bacterias en la orina y registre en su historia materno perinatal orina patológica.	Cualitativa	Nominal	Si/No
Cervicovaginitis	se define como un proceso infeccioso e inflamatorio localizado en útero, cérvix, vagina con presencia de flujo, el cual varía dependiendo del agente causal				

Fuente: Elaboración propia del tesista

8.- TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS RECOLECCION DE DATOS

Se formó la población en estudio con base en los criterios de inclusión y de exclusión, se obtuvieron las variables de interés y se ordenaron para su análisis.

Se interpretó los datos para la elaboración del documento preliminar y su revisión para redactar el documento final.

9.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

9.1.- GRÁFICA DE GANTT

ACTIVIDADES	2019		2020					
	Enero/ Marzo.		Enero/marzo					
Elaboración y aceptación de protocolo	Xx xx	X X						
Recolección de información			Xxxxx xxxx					
Organización de información				XXX XXX				
Análisis de información					XXX XXX			
Procesamiento de información						XXXX XXX		
Elaboración de documento preliminar							XXXX	
Presentación final.								XXX

9.2.- RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

9.2.1.- FUENTES DE INFORMACIÓN

9.2.1.1.- Primarias

Publicaciones en documentos oficiales, revistas científicas, expedientes clínicos

9.2.1.2.- Secundarias

Artículos científicos de investigación, bases de datos electrónicas: MedScape, Medigraphic, PubMed.

9.2.1.3.- Terciarias

Extractos de artículos científicos, citas bibliográficas, páginas web.

9.2.1.4.- Instrumentos de medición

Instrumento de medición documental; Investigación cuantitativa

9.2.1.5.- Validez y consistencia

No se utiliza un instrumento validado, por tanto, no aplica.

10.- BIOÉTICA

Se tendrá confidencialidad en el manejo de los datos y se respetarán los principios establecidos por la Ley General de Salud.

El presente protocolo se ajusta a los lineamientos de la ley general de salud de México, promulgada en 1986, y las convenciones de Helsinki y Tokio respecto a la confidencialidad de los participantes en el estudio. Se firmará la hoja del consentimiento informado.

11.- RESULTADOS

Se analizaron 290 expedientes clínicos, de los cuales, 169 cumplieron criterios de inclusión.

La edad de presentación de sepsis, observamos que la edad media fue de 19 días con una DE 17.6 días.

Pudimos constatar que entre los a edad predominante fue 4 a 14 días con el 44.3%, seguido de 29 y más días con el 27.3%, seguido de 15 a 28 días 20.1% y por último 0 a 3 días con el 8.3%. (Ver Gráfico 1).

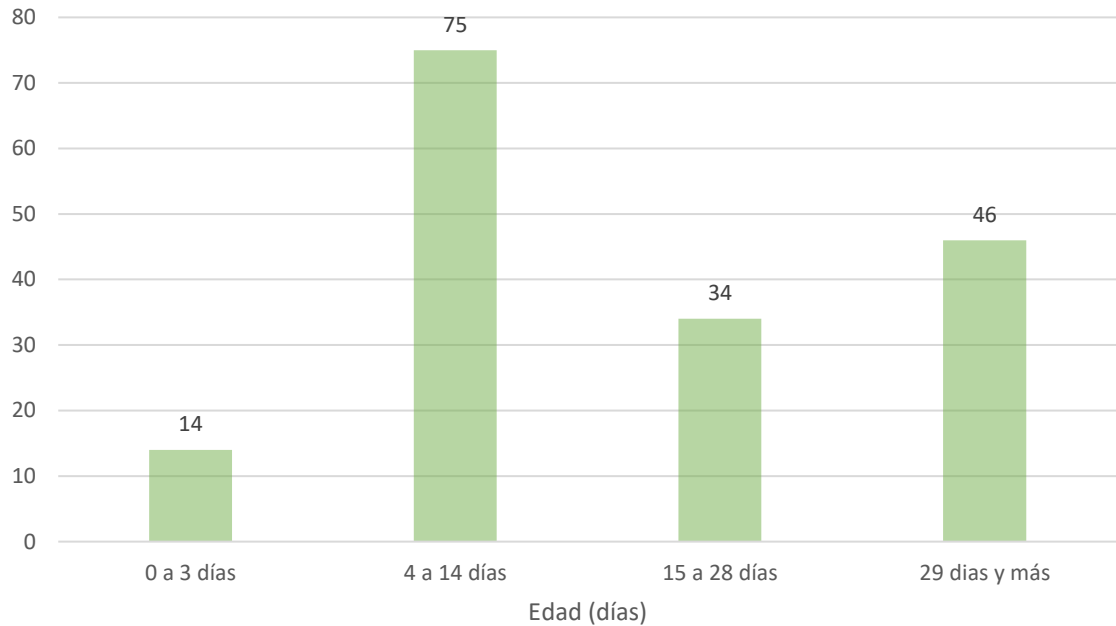


Gráfico 1: Distribución por edad

Tabla 1. Distribución por sexo

	Frecuencia	Porcentaje
Hombre	107	63.3%
Mujer	62	36.7%
<u>TOTAL</u>	169	100%

Por otra parte, el sexo masculino ocupó el 63.3%, y el femenino el 36.7% (Ver tabla 1)

A la vez, que en cuanto al grupo más afectado fueron prematuros entre 29-32 SDG con el 37%, seguido de menor o igual a 28 semanas con el 22%, seguido de 33 a 36 semanas con 21% y por último igual o mayores 37 semanas con el 20%. (Ver Gráfico 3)

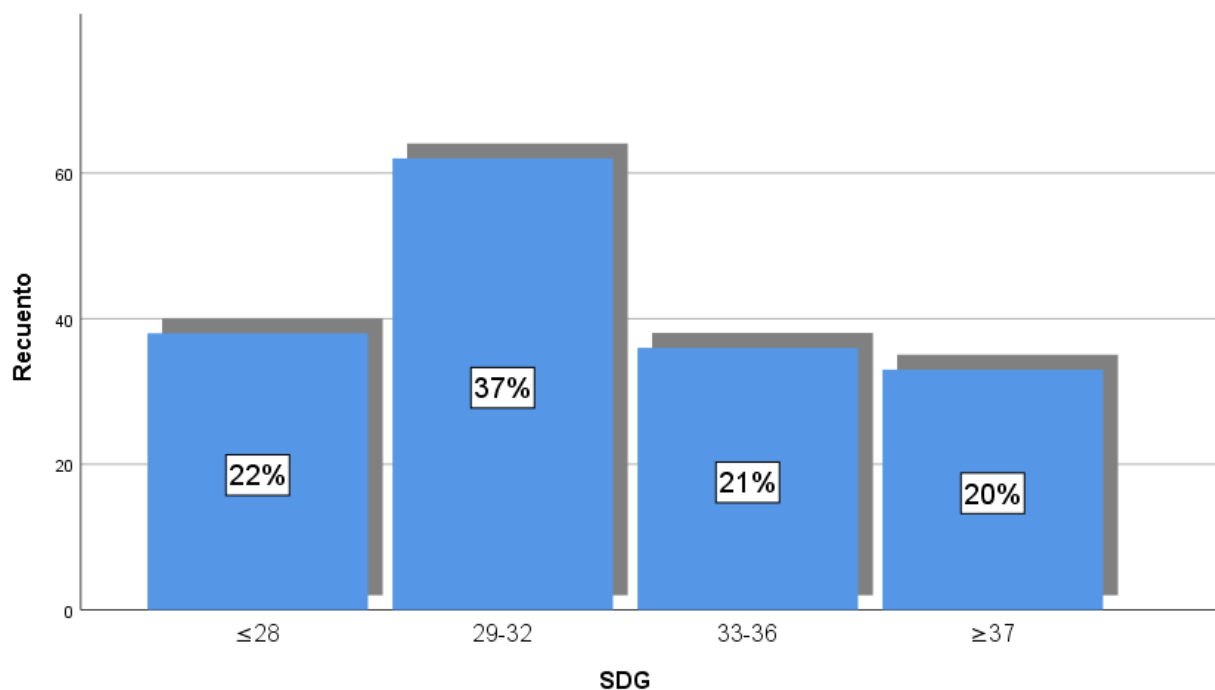


Gráfico 3: Distribución por edad gestacional (Semanas)

Por otra parte, en cuanto al servicio de ingreso, pudimos constatar que el 54% correspondieron al servicio de Cuidados intensivos Neonatales y el 46% al servicio de Cuidados Intermedios Neonatales. (Ver gráfico 1)

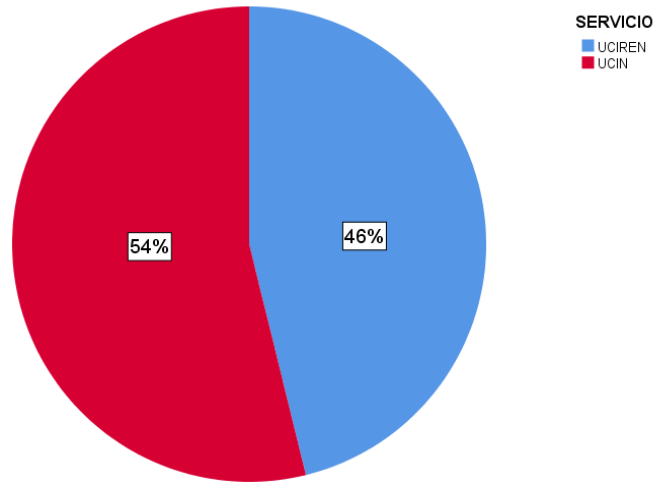


Gráfico 1: Distribución por servicio

Tabla 2: Peso de los pacientes

	Frecuencia	Porcentaje
Recién nacido extremo de bajo peso <=1000	24	14%
Recién nacido muy bajo peso 1001-1499	42	25%
Recién nacido bajo peso 1500-2499	73	43%
Recién nacido peso adecuado 2501-3999	23	14%
Macrosómico <=4000	7	4%
Total	169	100%

Lo que respecta al peso más prevalente fue 1500 a 2499 gramos con el 43%, seguido de 1001 a 1499 gramos con el 25%, seguido de igual o menor a 1000 gramos con 14%, seguido de 2500 a 3999 gramos con el 14%, y por último mayor o igual de 4000 gramos con el 4%. (Ver Tabla 2).

Tabla 3: Distribución por factores de riesgo maternos.

	Frecuencia	Porcentaje
<i>Infección vías urinarias</i>	57	33.7%
<i>Cervicovaginitis</i>	40	23.7%
<i>Ruptura prematura de membranas</i>	43	25.4%
<i>Ninguna</i>	29	17.2%
<i>Total</i>	169	100%

En cuanto a la infección materna, el 83% presentó algún tipo de infección durante el embarazo, siendo la infección de vías urinarias la más frecuente con el 34%, seguida de ruptura prematura de membranas (25% y cervicovaginitis 24%; el 17% no tuvo infección. (Ver Tabla 3).

Tabla 4: Distribución por sitio de toma de muestra

		Staphylococcus epidermidis	Klebsiella pneumoniae	Blastoconidios	Staphylococcus hominis	Acinetobacter baumannii	Total
TIPO DE MUESTRA	Punta de Catéter	41 (24.3%)	9 (5.3%)	4 (2.4%)	7 (4.1%)	16 (9.5%)	87 (51.5%)
	Hemocultivo periférico	25 (14.8%)	5 (3%)	7 (4%)	3 (1.8%)	9 (5.3%)	51 (30.1%)
	Hemocultivo central	3 (1.8%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	4 (2.4%)	17 (10.1%)
	Cultivo LCR	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (1.8%)	4 (2.4%)
	Aspirado transtraqueal	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	6 (3.6%)	10 (5.9%)
<u>Total</u>		70(41.4%)	18(10.7%)	14(8.3%)	11(6.5%)	38(22.5%)	169 (100%)

En cuanto al sitio de toma de muestra más frecuente fue punta de catéter con el 51.5%, seguido de hemocultivo periférico con el 30.1%, hemocultivo central con 10%, seguido de aspirado transtraqueal 5.9%, y cultivo de LCR con el 2.4%.

El agente causal aislado más frecuente de acuerdo al sitio de toma de muestra en cultivo de Punta de catéter fue *Staphylococcus epidermidis* en el 47%, en hemocultivo periférico *Staphylococcus epidermidis* 49%, en hemocultivo central *Acinetobacter baumannii* 2.4%. (Ver tabla 4).

12.- DISCUSIÓN

La Sepsis Neonatal es un problema de salud pública mundial, considerándose una de las principales causas de morbilidad neonatal. La cual puede conllevar a que el Recién Nacido presente consecuencias severas. Por lo tanto es importante conocer tanto los factores de riesgo asociados, como los agentes etiológicos más frecuentes relacionados a Sepsis Neonatal Temprana, como tardía, lo cual permite iniciar un tratamiento oportuno y tomar medidas preventivas adecuadas

La edad gestacional más prevalente fue 29 a 32 semanas con el 37%, seguido de igual o menor 28 semanas con el 23%, lo cual está por debajo de los reportes de otros autores como Aku et al, en donde encontró que la media de la semana gestacional fue de 38 semanas⁽³⁸⁾ y El-Din et al describió que la edad gestacional media de la población del estudio fue de 34.4 ± 3.8 semanas.⁽³⁹⁾

La edad predominante en nuestro estudio fue 4 a 14 días con el 44.3%, a diferencia del estudio de Barreto O, Balboa D, García M. en la cual, el grupo de edad comprendía los 15-21 días.

El peso más prevalente fue 1500 a 2499 gramos con el 43%, seguido de 1001 a 2499 gramos con el 25% seguido de menores 1000gr y 2501 a 3999 con 14% respectivamente, y por último igual o mayor de 4000 gramos con el 4%, lo que concuerda con lo descrito por El-Din et al, donde 212 (69.7%) de recién nacidos con sepsis tenían bajo peso al nacer (<2,500 g), y de estos 81 (38.2%) tenían muy bajo peso al nacer (<1,500 g).⁽³⁹⁾ Aku et al encontró que la mediana del peso al nacer fue de 3.0 kg.⁽³⁸⁾

En nuestro estudio la infección materna como factor de riesgo para desarrollar sepsis, en un 83% presentó algún tipo de infección durante el embarazo, en el cual, la infección más recurrente fue IVU con 34%, lo que concuerda en un estudio realizado por Gebremedhin y col.25 donde determinaron los factores de riesgo de la sepsis neonatal en los hospitales públicos de Etiopía durante el año 2015, entre los factores de riesgo de sepsis neonatal se destacó el antecedente de infección del tracto urinario materna.

La ruptura prematura de membranas se presentó en el 25% de neonatos con sepsis. Lo cual es discordante a lo reportado por Pokhrel et al donde el cuarenta y cinco por ciento tenía antecedentes maternos de rotura prematura de membranas, que era más común entre el grupo de sepsis de inicio temprano (54%).⁽⁴¹⁾

El agente causal más prevalente en el estudio fue *Staphylococcus epidermidis* con el 41%, seguido de *Acinetobacter baumannii* con el 22%, *Klebsiella pneumoniae* con el 10.7%. Lo que es concordante con diversas series, como la de Marwah et al que encontró que entre 22,363 nacidos vivos, *Staphylococcus aureus* (47.3%) fue el organismo aislado más común seguido de *Klebsiella pneumoniae* (14.9%) y *Acinetobacter* (14.9%). La sepsis de inicio temprano fue causada por *S. aureus* (50.7%) seguida de *K. pneumoniae* (14.8%) y *Acinetobacter* (12.7%). La sepsis de inicio tardío fue causada por *S. aureus* (28%), *Acinetobacter* (28%), *E. coli* (16%) y *K. pneumoniae* (16%).⁽⁴²⁾

Dong et al describió que entre los 96 casos, se identificaron 97 cepas patógenas, incluidas 74 cepas de cocos grampositivos, 19 cepas de bacterias gramnegativas y 4 cepas de hongos, que representan el 76.3%, 19.6% y 4.1% de los casos, respectivamente. Entre las bacterias grampositivas, *S. epidermidis* representó el 44.3% (43/97) de los casos, *S. haemolyticus* representó el 14.4% (14/97), *S. hominis* representó el 8.2% (8/97) y *S. aureus* representó el 2.1% (2/97), mientras que otras bacterias (incluidas *Kocuria varians*, *Listeria monocytogenes*, *Enterococcus faecalis*, *S. equorum* y *S. bovis*) se presentaron en tasas bajas. Además, entre los 97 patógenos, se detectaron 68 cepas de *Staphylococcus coagulasa negativo*. Entre las bacterias Gramnegativas, la subespecie *Klebsiella pneumoniae* representó el 10.3% de los casos (10/97) y *Escherichia coli* el 6.2% (6/97); además, se detectaron 2 cepas de *Enterobacter cloacae* junto con 1 cepa de mónada esfingosina y 4 tipos de hongos (*Candida glabrata*, 2 cepas; *C. albicans* y *C. tropicalis*, tenían 1 cepa cada una).⁽⁴⁰⁾

En la misma línea, Aku et al encontró que los aislamientos grampositivos identificados fueron *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*. Los organismos gramnegativos incluyen: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, especies de *Enterobacter* y *Proteus mirabilis*. En general, el microorganismo aislado

más común fue *Staphylococcus epidermidis* 14 (53.9%), con la mayor proporción 9 (69.2%) en la sepsis de inicio temprano.⁽³⁸⁾

De manera contraria, Verma et al encontró que *Klebsiella pneumoniae* fue el patógeno más común, documentado en 48.21%, la mayoría de ellos se presentan con sepsis de inicio temprano. Entre los organismos grampositivos, se recuperaron enterococos (16.67%) y *Staphylococcus coagulasa negativo* (8.92%).⁽⁴³⁾

13.- CONCLUSIONES

El conocer los agentes etiológicos más frecuentes en nuestra población de acuerdo al sitio de la toma de muestra, ayuda a tomar decisiones terapéuticas empíricas de primera línea y así iniciar tratamiento de acuerdo al agente etiológico más frecuente en nuestro medio, logrando disminuir el riesgo de brotes por bacterias resistentes que contribuyen a la falla terapéutica.

El agente *Staphylococcus epidermidis* fue el más frecuente, el cuál es integrante de la flora normal de piel, coloniza cuerpos extraños causando infecciones en inmunocomprometidos.

Por lo tanto resulta trascendental, realizar las medidas indicadas en la NOM-022-SSA3-2012, la cual habla sobre que instituye las condiciones para la administración de la terapia de infusión en los Estados Unidos Mexicanos, y así disminuir las complicaciones e infecciones asociadas a la colocación de los accesos venosos.

De la misma forma el apego a la NOM-045, la cual habla sobre la vigilancia, prevención y control de las infecciones asociadas a la atención de la salud, trayendo como consecuencia, disminución de infecciones nosocomiales, y menor incidencia en la morbilidad y mortalidad en los recién nacidos.

Finalmente, es imprescindible sensibilizar a las mujeres en edad reproductiva, para llevar un adecuado control prenatal, y como consecuencia reducir las complicaciones durante el embarazo, parto y puerperio, de la misma manera, la morbilidad, mortalidad materna y neonatal.

14.- BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Pérez Y, Clemades A, et al. Sepsis neonatal grave en una unidad de cuidados intensivos. *Revista Cubana de Pediatría*. 2015; 87(1):50-60
- 2.- Wynn J. Defining Neonatal Sepsis. *Curr Opin Pediatr*. 2016; 28(2):135–140
- 3.- Fleischmann C, Goldfarb D, et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med* 2018; 6:223–230
- 4.- Kung Y, Hsieh Y, et al. Risk factors of late-onset neonatal sepsis in Taiwan: A matched case-control study. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2016; 49:430-435
- 5.- Schrag S, Farley M, et al. Epidemiology of Invasive Early-Onset Neonatal Sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics* 2016; 138(6):e20162013
- 6.- Bhandari V. Effective Biomarkers for Diagnosis of Neonatal Sepsis. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014; 3(3):234-245
- 7.- Verma P, Berwal P, et al. Neonatal sepsis: epidemiology, clinical spectrum, recent antimicrobial agents and their antibiotic susceptibility pattern. *Int J Contemp Pediatr*. 2015; 2(3):176-180
- 8.- Gebremedhin D, Berhe H, et al. Risk Factors for Neonatal Sepsis in Public Hospitals of Mekelle City, North Ethiopia, 2015: Unmatched Case Control Study. *PLoS ONE* 11(5):e0154798
- 9.- Wynn J, Wong H, et al. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2014; 15(6):523–528
- 10.- Zea A, Ochoa T. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. *Journal of Tropical Pediatrics* 2015; 61:1–13
- 11.- Simonsen K, Anderson A, et al. Early-Onset Neonatal Sepsis. *Clinical Microbiology Reviews* 2014; 27(1):21-47
- 12.- Alvarado G, Alcalá K, et al. Características Microbiológicas Y Terapéuticas De La Sepsis Neonatal Confirmada En Un Hospital De Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2016; 33(1):74-82

13.- El-Din E, El-Sokkary M, et al. Epidemiology of Neonatal Sepsis and Implicated Pathogens: A Study from Egypt. *BioMed Research International* 2015; 509484

14.- Pérez R, Lona J, et al. Sepsis neonatal temprana, incidencia y factores de riesgo asociados en un hospital público del occidente de México. *Rev Chilena Infectol* 2015; 32(4):387-392

15.- Shah J, Jefferies A, et al. Risk Factors and Outcomes of Late-Onset Bacterial Sepsis in Preterm Neonates Born at < 32 Weeks' Gestation. *Am J Perinatol* 2015; 32:675–682

16.- Samuelsson A, Isaksson B, et al. Late-onset neonatal sepsis, risk factors and interventions: an analysis of recurrent outbreaks of *Serratia marcescens*, 2006-2011. *Journal of Hospital Infection* 2014; 86:57-63

17.- Shane A, Sánchez P, et al. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017; 390(10104):1770-1780

18.- Du Pont G, Joyal J, et al. Management of neonatal sepsis in term newborns. *F1000Prime Rep*. 2014; 6: 67

19.- van Herk M, Stocker M, et al. Recognising early onset neonatal sepsis: an essential step in appropriate antimicrobial use. *Journal of Infection* 2016; 72:S77-S82

20.- Krajčinović S, Doronjski A, et al. Risk Factors for Neonatal Sepsis and Method for Reduction of Blood Culture Contamination. *Malawi Medical Journal* 2015; 27(1):20-24

21.- Zea A, Turin C, et al. UNIFICAR LOS CRITERIOS DE SEPSIS NEONATAL TARDÍA: PROPUESTA DE UN ALGORITMO DE VIGILANCIA DIAGNÓSTICA. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2014; 31(2):358-363

22.- Deleon C, Shattuck K, et al. Biomarkers of Neonatal Sepsis. *NeoReviews* 2015; 16(5):c297-c308

23.- Mally P, Xu J, et al. Biomarkers for neonatal sepsis: recent developments. *Research and Reports in Neonatology* 2014; 4:157–168

24.- Shah B, Padbury J. Neonatal sepsis An old problem with new insights. *Virulence* 2014; 5(1):170–178

- 25.- Obiero C, Seale A, et al. Empiric Treatment of Neonatal Sepsis in Developing Countries. *Pediatr Infect Dis J.* 2015; 34(6):659-661
- 26.- Lutsar I, Chazallon C, et al. Current management of late onset neonatal bacterial sepsis in five European countries. *Eur J Pediatr.* 2014; 173(8):997-1004
- 27.- Stockmann C, Spigarelli M, et al. Considerations in the Pharmacologic Treatment and Prevention of Neonatal Sepsis. *Pediatr Drugs* 2014; 16:67–81
- 28.- Shane A, Stoll B. Neonatal sepsis: Progress towards improved outcomes. *Journal of Infection* 2014; 68:S24-S32
- 29.- Dong Y, Speer C. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100:F257–F263
- 30.- Sepsis del recién nacido B. Fernández Colomer, J. López Sastre, G. D. Coto Cotallo, A. Ramos Aparicio, A. Ibáñez Fernández. Servicio de Neonatología Hospital Universitario Central de Asturias
- 31.-Coronell W, Pérez C, Guerrero C, et al. Sepsis neonatal. *Rev Enferm Infec Pediatr.* 2009;22.23(90):57-68
- 32.- Mangalore J, Harikumar C, Tuladhar A, Is lumbar puncture necessary for evaluation of early neonatal sepsis? *Arch. Dis. Child.* 2006; 91:1033-1035.
- 33.-Singer M; Deutschman CS; Seymour CW Fuente: JAMA. 2016;315(8):801-810 THE Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)
- 34.- Aburto, I. (2011). Microbiología de las heridas y toma de cultivo. *Microbiología de Las Heridas y Toma de Cultivo*, 11(01), 1–4. <https://doi.org/10.5867/medwave.2011.01.4839>
- 35.-Avila, J. M. I. (n.d.). Sociedad Española Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica. SEIMC. Retrieved July 21, 2020, from <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia3a.pdf>.
- 36.-F, L. A. L. (2011, December). Epidemiología de la infección asociada a catéter venoso central. *Revista Chilena de Pediatría.* https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062011000600003

37.-García HJ, Torres-Yáñez HL. Duración y frecuencia de complicaciones de los catéteres venosos centrales en recién nacidos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015;53 Supl 3:S300-9.

38.- Aku F, Akweongo P, et al. Bacteriological profile and antibiotic susceptibility pattern of common isolates of neonatal sepsis, Ho Municipality, Ghana-2016. *Maternal Health, Neonatology, and Perinatology* 2018; 4:2

39.- El-Din E, El-Sokkary M, et al. Epidemiology of Neonatal Sepsis and Implicated Pathogens: A Study from Egypt. *BioMed Research International* 2015; 509484

40.- Dong H, Cao H, et al. Pathogenic bacteria distributions and drug resistance analysis in 96 cases of neonatal sepsis. *BMC Pediatrics* 2017; 17:44

41.- Pokhrel B, Koirala T, et al. Bacteriological profile and antibiotic susceptibility of neonatal sepsis in neonatal intensive care unit of a tertiary hospital in Nepal. *BMC Pediatrics* 2018; 18:208

42.- Marwah P, Chawla D, et al. Bacteriological Profile of Neonatal Sepsis in a Tertiary-care Hospital of Northern India. *Indian Pediatrics* 2015; 52:158-159

43.- Verma P, Berwal P, et al. Neonatal sepsis: epidemiology, clinical spectrum, recent antimicrobial agents and their antibiotic susceptibility pattern. *Int J Contemp Pediatr* 2015; 2(3):176-180

44.- Pérez, René Oswaldo, Lona, Juan Carlos, Quiles, Moisés, Verdugo, Miguel Ángel, Ascencio, Elba Patricia, & Benítez, Edith Adriana. (2015). Sepsis neonatal temprana, incidencia y factores de riesgo asociados en un hospital público del occidente de México. *Revista chilena de infectología*, 32(4), 447-452

45.-Barreto O, Baloa D, García M. Sepsis neonatal: epidemiología. *Rev Digit Postgrado.* 2020; 9(1): e192. doi: 10.37910/RDP.2020.9.1.e192.

15.- ANEXOS

DEFINICIÓN DE VARIABLES.

Sepsis neonatal:

La sepsis neonatal es una infección invasiva, en general bacteriana, que se produce durante el período neonatal. Los signos son múltiples, inespecíficos e incluyen disminución de la actividad espontánea, succión menos enérgica, apnea, bradicardia, inestabilidad térmica, dificultad respiratoria, vómitos, diarrea, distensión abdominal, inquietud, convulsiones e ictericia. El diagnóstico es clínico y se confirma con los resultados de los cultivos.

Edad materna:

Edad cronológica en años cumplidos por la madre al momento del parto.

Edad gestacional:

Semanas de vida intrauterina cumplidas al momento del parto.

Peso del recién nacido:

peso en gramos del neonato al momento del nacimiento.

Ruptura prematura de membranas:

La rotura prematura de membranas (RPM) es un trastorno que se produce en el embarazo cuando el saco amniótico se rompe más de una hora antes del inicio del trabajo de parto.

Corioamnionitis:

La corioamnionitis es una infección del líquido amniótico y las membranas que lo contienen; también se denomina infección intraamniótica, infección ovular o amnionitis y puede ir acompañada de una ruptura prematura de membranas o con el saco amniótico completo.

Infección urinaria materna:

Las infecciones urinarias son afecciones frecuentes y potencialmente graves durante el embarazo. Los cambios hormonales, anatómicos, químicos e inmunológicos relacionados con el embarazo favorecen su aparición.

Leucorrea materna:

Secreción genital blanquecina producida por la inflamación de la membrana mucosa del útero y la vagina.

Hoja de recolección de datos

Sepsis neonatal:
Edad materna:
Edad gestacional:
Peso del recién nacido:
Ruptura prematura de membranas:
Corioamnionitis materna:
Infección urinaria materna:
Leucorrea materna: