



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA DE PUEBLA**

**FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL DE CHOLULA**

**“INCIDENCIA DE SEPSIS NEONATAL POR KLEBSIELLA SPP EN
LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES”**

TESIS DE POSGRADO

Presentada para obtener el título de:

ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

Dra. Jennifer Cisneros Hernández

ASESOR EXPERTO:

Dr. Camilo Lora Toro

ASESOR METODOLÓGICO:

Dr. Jorge Alberto Muñoz Juárez



Secretaría
de Salud
Gobierno de Puebla

Heroica Puebla de Zaragoza, 15 de enero de 2021

ÍNDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	4
ANTECEDENTES	5
1.1 Historia de la sepsis.....	5
1.2 Definiciones.....	6
1.3 Factores de riesgo.....	7
1.4 Fisiopatología de la sepsis neonatal.....	8
1.5 Klebsiella spp. como agente causal de la sepsis neonatal.....	9
1.6 Diagnóstico.....	11
1.7 Tratamiento.....	13
1.8 Prevención de sepsis neonatal.....	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
JUSTIFICACIÓN	16
MÉTODO	17
RESULTADOS	21
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIONES	24
REFERENCIAS	25
ANEXOS	28

RESUMEN

La sepsis neonatal se considera una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el periodo neonatal, se considera sepsis neonatal temprana a aquella que ocurre en los primeros 3 días de vida y sepsis neonatal tardía aquella que ocurre posterior a esta edad. En México, se considera a *Klebsiella pneumoniae* como la principal causa de sepsis neonatal, en nuestro hospital, no se cuenta con un estudio que evalúe la incidencia de sepsis neonatal por *Klebsiella* spp en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, prospectivo y transversal, se evaluaron 91 expedientes de neonatos nacidos en el Hospital General de Cholula durante el periodo comprendido entre 01 de Marzo de 2019 a 01 de Marzo de 2020, ingresados a la unidad de cuidados intensivos neonatales con el diagnóstico de sepsis neonatal o que presentaron este diagnóstico durante su estancia intrahospitalaria, que presentaron un hemocultivo positivo para *Klebsiella* spp.

Se estableció el diagnóstico de sepsis neonatal en 91 pacientes, de los cuales, 51.65% en recién nacidos masculinos y 48.35% corresponden a recién nacidos femeninos, el 31.87% corresponde a sepsis neonatal temprana y 68.13% a sepsis neonatal tardía. Se determinó una incidencia de sepsis neonatal por *Klebsiella* spp del 21.98%, siendo más frecuente en los recién nacidos con peso bajo al nacer (35%) y peso muy bajo al nacer (35%), sin diferencias en cuanto al sexo. El aislamiento de *Klebsiella* spp en hemocultivo correspondió a sepsis neonatal temprana en el 30% y sepsis neonatal tardía en 70%. El 60% de los pacientes contaban con antecedente prenatal de ruptura prematura de membranas, el 0.2% presentó antecedente de corioamnionitis materna y en el 10% la madre presentaba infección de vías urinarias activa al momento del nacimiento. La defunción ocurrió en 0.4% de los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal y aislamiento de *Klebsiella* spp en hemocultivo.

INTRODUCCIÓN

La sepsis neonatal, es una patología que constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el periodo neonatal, ésta se puede clasificar en dos, según la edad de presentación, siendo la sepsis neonatal temprana aquella que ocurre en los primeros 7 días de vida extrauterina, sobretodo la que se presenta en los primeros 3 días de vida, y se considera sepsis neonatal tardía a la que se presenta a partir del 7mo y hasta los 28 días de vida extrauterina.

En nuestro país, los agentes causales más frecuentemente implicados en el desarrollo de la sepsis tanto temprana como tardía, son los gérmenes gram negativos, presentándose la *Klebsiella* spp. como una de las principales bacterias causantes de la enfermedad. (García C., Astocondor L., Rojo-Bezales L., 2016)

Se ha identificado que los recién nacidos prematuros o con peso bajo al nacer, presentan mayor riesgo de desarrollar sepsis neonatal, esto debido al estado de inmunosupresión que por sí misma se presenta en las entidades comentadas.

La sepsis neonatal tanto temprana como tardía por *Klebsiella* spp. ha sido responsable de brotes importantes en las unidades de cuidados intensivos neonatales, resultando en algunas ocasiones en desenlaces fatales. En México, en el año 2016, la sepsis neonatal fue responsable del 15% de las causas de muerte en el periodo neonatal. (GPC SS 283-19)

No se cuenta actualmente en el Hospital General de Cholula con algún estudio que evalúe la incidencia de sepsis neonatal por *Klebsiella* spp. y al tratarse de uno de los microorganismos más frecuentemente aislados en ésta patología, es importante evaluar y determinarla para adoptar medidas de prevención y tratamiento adecuados.

ANTECEDENTES

SEPSIS NEONATAL

1.1 Historia de la sepsis

Inicialmente la sepsis fue descrita en pacientes adultos y era considerada un sinónimo de términos como septicemia y bacteremia. En 1992, el colegio americano de Tórax y la Sociedad de Medicina Crítica de Estados Unidos publicaron el primer consenso para su definición, en el cual, se introdujo el término de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica para dar el diagnóstico de la enfermedad. En éste consenso, se introdujeron también los términos de sepsis grave, choque séptico y síndrome de disfunción multiorgánica para clasificar la enfermedad. En el año 2001, se propuso el uso de biomarcadores para el diagnóstico de sepsis en adultos, sin embargo, fue hasta el año 2002 que se publican las recomendaciones de sepsis pediátrica y neonatal por el colegio americano de medicina crítica. (Coronell W., Pérez C., Guerrero C., Bustamante H,2009).

En 2004, las nuevas guías enfatizan la importancia del reconocimiento temprano del choque séptico y recomiendan el uso de una herramienta rápida para la identificación del choque séptico, la resucitación y estabilización del paciente según la institución donde se encuentren y la adherencia a las prácticas de la institución para mejorar la práctica.

En 2005, la conferencia internacional del consenso de sepsis pediátrico incluye las definiciones de sepsis, sepsis grave y choque séptico con base en las guías de adultos.

En el año 2016, se reevalúan los conceptos previamente utilizados y se incluye la puntuación rápida SOFA (Score para evaluación de fallo orgánico secuencial) relacionado a la sepsis, para identificar de manera clínica a los pacientes con sepsis de manera más rápida y clasificar a aquellos con mayor riesgo de muerte, se elimina el concepto de sepsis grave y se incluyen en el concepto de choque séptico a éstos pacientes. (Weiss S., Peters M., Alhazzani W., Agus M., et al. 2020).

1.2 Definiciones

Se define como sepsis neonatal a la infección sistémica que ocurre en los primeros 28 días de vida extrauterina, potencialmente mortal, causada por virus, bacterias u hongos. Se dividen dos categorías; sepsis neonatal temprana, la que ocurre en los primeros 7 días y principalmente los primeros 3, y sepsis neonatal tardía la cual ocurre de los 7 a 28 días de vida. (Scheel M., Perkins S. 2018).

La sepsis neonatal temprana, es causada por una transmisión vertical de los microorganismos presentes en el sistema genitourinario femenino. Por vía ascendente, éstos pueden llegar al líquido amniótico, los más comunes son el estreptococo beta hemolítico del grupo B, E. coli, estafilococo coagulasa negativo, Haemophilus influenzae o Listeria monocytogenes. En la sepsis neonatal tardía, la transmisión se produce por contacto con microorganismos del ambiente hospitalario, por lo tanto, los microorganismos más frecuentemente identificados en la sepsis neonatal tardía varían según el medio en el que se encuentren, sin embargo, los más frecuentes son las especies de estafilococo coagulasa negativo. (Singh M, Gray C, 2020)

1.3 Epidemiología

La prevalencia de sepsis neonatal, varía según el país, en Estados Unidos, se estima una incidencia de 1-4 casos por 1000 nacidos vivos, en cuanto a la sepsis neonatal temprana, la tasa es de 0.98 por cada 1000 nacidos y ésta es más alta en recién nacidos con bajo peso al nacer. (Shane A., Sanchez P., y Stoll B, 2017).

En México, en el año 2016, la sepsis neonatal fue responsable del 15% de las causas de muerte en el periodo neonatal. (GPC SS 283-19)

En un estudio transversal realizado en la Ciudad de México, se evaluó el comportamiento microbiológico de la sepsis neonatal en un hospital de tercer nivel, ahí, concluyen que la sepsis neonatal tardía fue más frecuente en un 87.3% que la sepsis neonatal temprana con 12.7% de los casos reportados. Encontrándose un predominio sobre el sexo masculino en un 56%. (Saltigeral P., Avedaño P. 2007)

1.4 Factores de riesgo

Los principales factores de riesgo en la sepsis neonatal temprana son:

- Factores perinatales: colonización materna por estreptococo del grupo B, ruptura prematura de membranas, fiebre materna, corioamnionitis materna y edad gestacional. En un estudio realizado en la Ciudad de México, en el Hospital Juárez de México, se estudiaron 220 pacientes con hemocultivo positivo hospitalizados en UCIN, donde se concluyó que la sepsis neonatal fue más frecuente en pacientes recién nacidos pretérmino. (Ricardez A., Salazar B. ,2019)
- Estado clínico del recién nacido: Aquellos con peso menor de 2kg tienen mayor riesgo de desarrollarlo. Hasta un 60-90% de los recién nacidos se presentarán asintomáticos en las primeras 48 horas de vida, el presentar sintomatología de sepsis en las primeras horas de vida se ha asociado a un incremento en la mortalidad.
- Estudios de laboratorio: La biometría hemática alterada y el incremento de los reactantes de fase aguda, se consideran un factor de riesgo cuando los dos están alterados, sin embargo, cuando se evalúan de manera individual el riesgo de presentar sepsis neonatal, es bajo. (Mukhopadhyay S., Poupolo K.,2015).
- Corioamnionitis: La infección intrauterina, la cual, es transmitida de la madre al feto, se relaciona con la presencia de sepsis neonatal temprana. (Pugni L., Pietrasanta C. Acaia B., et al., 2015).

1.5 Fisiopatología de la sepsis neonatal

El desarrollo de la sepsis iniciará en el momento que el organismo reconoce el microorganismo etiológico o alguna de sus estructuras, lo que producirá la liberación de factores inflamatorios, de los cuales las citocinas son las principalmente implicadas, aquí se incluyen las IL 1B-IL6, IL8, entre otros, las cuales en conjunto favorecerán la migración celular y la activación de células que producirán la respuesta inmune. Los mediadores más conocidos en la respuesta inmune son el factor activador de plaquetas, el ácido araquidónico, la histamina, bradicinina, los péptidos vasoactivos y las proteínas del complemento. Todo esto llevará al recién nacido a un estado proinflamatorio que se manifestará con el conocido síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que se produce en la sepsis. (Machado J., Figueiredo D., Vinicius M., et al., 2014).

Ante este estado proinflamatorio, se van a desarrollar citocinas anti inflamatoria, principalmente el factor de crecimiento tumoral beta, IL4, IL10, IL11 e IL 13, que a su vez, regularan la homeostasis en el organismo disminuyendo fiebre, modificando la expresión de los factores de coagulación y disminuyendo la producción de citocinas inflamatorias, la presencia de estos factores anti inflamatorios en el recién nacido, favorecerá la respuesta al tratamiento y producirá una resolución de la sepsis. (Wynn, J. L., & Wong, H. R., 2010)

1.6 Klebsiella spp. como agente causal de sepsis neonatal

En países en desarrollo los microorganismos gram negativos y enterobacterias se consideran una de las principales causas de sepsis neonatal temprana y tardía. Es importante recalcar que el ambiente hospitalario, en el caso de la sepsis neonatal tardía, puede conferir a las bacterias ciertas propiedades que produzcan un cambio genético que les confiera resistencia a los antibióticos, tal es el caso de algunas especies de *Klebsiella BLEE+* o especies de estafilococo resistentes a metilina. (Lona Reyes J., Verdugo Robles M., Pérez Ramirez O., 2015).

En países en vías de desarrollo, como es el caso de México, *Klebsiella pneumoniae* es considerado una de las principales bacterias causantes de sepsis neonatal. (Garcia C., Astocondor L., Rojo-Bezarez L., 2016)

En un estudio realizado en el INP entre el año 1992 a 2000, donde se evaluó la mortalidad y morbilidad por sepsis en un hospital de tercer nivel, se estudiaron 116 pacientes con sepsis neonatal, de los cuales 51 fallecieron y se concluyó que la presencia de hemocultivo positivo a *Klebsiella pneumoniae* se asoció significativamente con mayor riesgo de mortalidad. (Weber, A, Lopez-Candiani C., Arredondo J., Gutierrez P., Sanchez Arriaga, 2003).

Klebsiella pneumoniae es una bacteria de tipo gram negativo, productora de gas, encapsulada, no móvil y es considerada un bacilo de la flora entérico. Se considera parte de la flora bacteriana del ser humano. (Bin W., Peng Z.,m Yuxiang L., Yang W., 2019)

Existen formas clásicas y otras hipervirulentas de *K. pneumoniae*. Las clásicas se asocian a neumonía, infecciones de vías urinarias y en el caso del recién nacido se asocian a sepsis neonatal temprana y tardía. En últimos años, esta bacteria ha empezado a desarrollar resistencia bacteriana. *Klebsiella pneumoniae* de espectro beta lactamasa extendido ha incrementado en todo el mundo, sobre todo en las unidades de cuidados intensivos neonatales, siendo

responsables de casos más graves de sepsis neonatal. (Lhalid S., Anokhin V., Rizvanov A., 2018)

1.7 Diagnóstico

Un resultado positivo en el hemocultivo, se considera el gold estándar para el diagnóstico de sepsis. (Wynn J.,2016).

En cuanto a la exploración física, los recién nacidos con sepsis pueden no presentar datos específicos de respuesta inflamatoria sistémica, siendo los datos clínicos muy variados, e incluso, hasta el 5% se pueden presentar asintomáticos, en los signos clínicos se incluyen, intolerancia a la vía oral, apneas, bradicardia o taquicardia y disminución en la saturación de oxígeno. (Iron Tam P., Bendel C., 2017)

Biomarcadores:

Ya que la sepsis neonatal no presenta datos clínicos específicos, el uso de biomarcadores puede ser útil para el diagnóstico temprano. (Pierrakos C., Vincent J.. 2010)

Entre los principales biomarcadores se encuentran los siguientes:

A) Biometría hemática completa:

La utilidad de la biometría hemática por sí sola, nos podría ayudar para excluir a aquellos pacientes con valores normales, sin embargo, no es un estudio específico. Los principales componentes utilizados para el diagnóstico son los leucocitos y neutrófilos totales y la relación o índice de neutrófilos inmaduros entre neutrófilos totales.

La leucopenia, tiene una sensibilidad del 29% y especificidad del 91% para el diagnóstico de sepsis neonatal. La cuenta absoluta de neutrófilos se debe evaluar según la edad gestacional, ya que, a menor edad gestacional, la cuenta de neutrófilos también es menor. En cuanto al índice banda neutrófilo, el valor predictivo negativo es alto, por lo que nos ayudaría a excluir a los pacientes que no presenten sepsis neonatal. Un recién nacido sano, tiene un valor índice banda

neutrófilo de hasta 0.16, el cual disminuye conforme los días de vida extrauterina y para considerarlo positivo, el valor debe ser mayor a 0.2 (Sharma D., Farhabakhsh N., Shastri S., Sharma P., 2017)

B) Índices plaquetarios

Ante el estado de sepsis, el sistema de coagulación se verá alterado, produciendo incluso un estado de coagulación intravascular diseminada. El sistema hematológico se verá afectado de manera importante en la sepsis neonatal temprana, produciéndose una destrucción acelerada de las plaquetas e incluso, la trombocitopenia se podría detectar antes de presentarse el hemocultivo positivo.

El valor medio plaquetario es un marcador y el valor de ancho de distribución plaquetaria también se han estudiado en casos de sepsis, sin embargo, estos índices plaquetarios no son específicos de sepsis neonatal y su aplicación no se realiza en la vida diaria. (Madani S., Amiri S., Khazaei S., et al., 2019)

C) Reactantes de fase aguda

La proteína C reactiva es una proteína importante del sistema inmune innato que se ha utilizado para identificar a aquellos pacientes con sepsis. Ésta incrementa dentro de las primeras 4 a 6 horas del inicio del proceso inflamatorio, duplicando su valor cada 8 horas y alcanzando el pico máximo a las 36-50 horas. Su vida media es corta, esto quiere decir que, al momento de resolverse el proceso inflamatorio, su valor normal regresará rápidamente. Al ser un marcador de inflamación, su especificidad en sepsis neonatal es muy baja, por lo que un resultado positivo no establecerá el diagnóstico de sepsis, sin embargo, puede ser útil para evaluar la respuesta al tratamiento. (Dyer E., Waterfield., Baynes H., 2018)

Procalcitonina: Se considera el único marcador específico para sepsis neonatal en pediatría. Un valor menor a 0.05ng/ml prácticamente descarta la presencia de sepsis, sin embargo, se debe tomar en cuenta que en el recién nacido los valores se encontrarán elevados las primeras 48 horas de vida extrauterina,

presentan el pico más alto entre las 12 y 21 horas de vida, por lo que no se debe solicitar antes del 3er día de vida de manera rutinaria. (Givens Bell S., 2017).

1.8 Tratamiento de sepsis neonatal

El tratamiento empírico de la sepsis neonatal temprana incluye un beta lactámico asociado a un aminoglucosido para cubrir a aquellos microorganismos más frecuentemente implicados. El uso de cefotaxima se reserva a pacientes con en sepsis por bacilos gram negativos resistentes a ampicilina o cuando se sospecha de meningitis. (Mukhopadhyay, S., Wade, K. C., & Puopolo, K. M.,2019)

Para la sepsis neonatal tardía, el uso de una penicilina semi sintética en combinación con un aminoglucosido es el tratamiento empírico recomendado, considerando el uso de vancomicina si hay sospecha de infección por especies de estafilococo meticilino resistentes, según el ambiente hospitalario. En este grupo también se puede sospechar de infección por hongos, por lo que el tratamiento empírico también puede realizarse con amfotericina B o fluconazol en caso de sospecha y clínica relacionada. (Gkentzi, D., Dimitriou, G. 2019)

1.9 Prevención de sepsis neonatal

Como se comentó previamente, la presencia de microorganismos en el líquido amniótico se ha relacionado a un mayor riesgo de sepsis neonatal temprana, por lo que, si se cuentan con datos de corioamnionitis, el uso de antibióticos en la madre previo al parto, sería de utilidad para disminuir el riesgo de sepsis en el recién nacido. Entre los antibióticos de primera elección, se encuentran la penicilina G, ampicilina, cefazolina y gentamicina. (Viel-Therriault, I., Fell, D. B., Gynspan, D., Redpath, S., Thampi, N., 2019)

El uso de vacunas contra el estreptococo hemolítico del grupo B para inmunización materna aún se encuentra en desarrollo, esto reduciría la incidencia de sepsis neonatal por este microorganismo en los recién nacidos, sin embargo, se debe recordar que ésta bacteria está presente principalmente en los países desarrollados. (Seale, A. C., Baker, C. J., Berkley, J. A., Madhi, S. A., Ordi, J., Saha, S. K., Vekemans, J., 2019)

Para la prevención de sepsis neonatal tardía, se debe tomar en cuenta los principales factores de riesgo para el desarrollo de la misma, como son el uso de catéteres intravasculares de manera prolongada, la exposición a ventilación mecánica y la nutrición parenteral prolongada, el disminuir estos factores de riesgo y uso de técnicas como la higiene de manos, son necesarias para la prevención de sepsis. (Alcock, G., Liley, H. G., Cooke, L., Gray P. H., 2017) Otra parte de la prevención, sobre todo en el caso de sepsis neonatal tardía, son el uso racional de antibióticos, limitar el tratamiento con esteroides y la nutrición enteral temprana. (Shane, A. L., & Stoll, B. J. 2014)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sepsis neonatal representa una de las principales causas de morbimortalidad en México y el mundo en los pacientes recién nacidos. Se ha reportado una incidencia en estados unidos de 1-4 pacientes por cada 1000 nacidos vivos. En México, la sepsis neonatal se registra como causa de defunción en un 15% de los neonatos.

Según la edad de presentación, la sepsis neonatal se divide en dos grupos, sepsis neonatal temprana, aquella que ocurre en los primeros 3-7 días de vida y sepsis neonatal tardía la que aparece posterior a los 3-7 días.

Los microorganismos implicados en la sepsis neonatal varían según se trate de una sepsis temprana o tardía. La sepsis por *Klebsiella* se ha identificado en los dos grupos, siendo aún más frecuente que el estreptococo hemolítico del grupo B en nuestro país.

En países en vías de desarrollo, la *Klebsiella pneumoniae*, se relaciona con el mayor porcentaje de casos de sepsis neonatal tanto temprana como tardía, es el principal microorganismo implicado en infecciones intrahospitalarias sobre todo en unidades de cuidados intensivos.

En los últimos años, ha existido un incremento en nuevas especies de *Klebsiella* relacionadas con mayor virulencia, las cuales se relacionan a una mayor tasa de mortalidad en los recién nacidos.

Además, las especies clásicas de *Klebsiella*, han desarrollado ya una alta resistencia a antibióticos, sobre todo, aquellas que se adquieren en el medio intrahospitalario.

JUSTIFICACIÓN

La sepsis neonatal es uno de los principales motivos de ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital General de Cholula, así como una de las principales causas de defunción.

Uno de los principales microorganismos aislados en cultivos de los recién nacidos hospitalizados es *Klebsiella* spp. Se ha encontrado en hemocultivos centrales y periféricos.

La *Klebsiella* spp. es el microorganismo más frecuentemente encontrado en la sepsis neonatal temprana y tardía en países en vías de desarrollo como el nuestro, esta bacteria en los últimos años ha desarrollado especies con mayor virulencia y con resistencia a antibióticos, por lo cual, la tasa de mortalidad ha incrementado, en los recién nacidos del Hospital General de Cholula, es necesario determinar si existen estas especies al realizar una revisión de los cultivos positivos a esta bacteria.

En nuestro hospital, no se cuenta con estudios que describan la incidencia de la sepsis neonatal por *Klebsiella*, al ser el microorganismo responsable de la mayor parte de casos de sepsis neonatal en países en vías de desarrollo, es importante realizar un estudio de investigación para así identificar factores de riesgo relacionados a una mayor morbilidad y mortalidad como son, el peso al nacer, factores prenatales, sexo, entre otros y determinar si ésta bacteria es aislada más frecuentemente en casos de sepsis neonatal temprana o tardía, y así realizar acciones que ayuden a disminuir la incidencia.

MÉTODO

Pregunta de investigación

¿Cuál es la incidencia de sepsis neonatal por *Klebsiella* spp en los recién nacidos hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales en el hospital General de Cholula del periodo del 01 marzo de 2019 al 01 de marzo de 2020?

Objetivo general

- D) Determinar la incidencia de sepsis neonatal por *Klebsiella* spp en recién nacidos hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales en el Hospital General de Cholula en el periodo comprendido entre el 01 de marzo de 2019 al 01 de marzo de 2020.

Objetivos específicos

- E) Identificar el sexo más afectado en sepsis por *Klebsiella* spp
- F) Identificar el número de pacientes con hemocultivos positivos para *Klebsiella* spp en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del hospital general de Cholula.
- G) Determinar el número de defunciones por sepsis por *Klebsiella* spp en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General de Cholula
- H) Catalogar el diagnóstico de sepsis por etapa temprana o tardía
- I) Identificar factores prenatales asociados al diagnóstico de sepsis neonatal por *Klebsiella* spp.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, prospectivo y transversal. El universo de estudio estuvo conformado por pacientes con diagnóstico de sepsis

neonatal por Klebsiella nacidos en el Hospital General de Cholula y hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales de éste hospital.

Dentro del universo de estudio se incluyeron pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital General de Cholula.

Población de estudio: Pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal nacidos en el Hospital General de Cholula y hospitalizados en la UCIN durante el periodo comprendido del 01 de marzo de 2019 a 01 de marzo de 2020.

Se analizaron variables como edad gestacional estimada por Capurro o Ballard, sexo, peso, tipo de parto, factores de riesgo maternos, estudios de laboratorio para el diagnóstico y hemocultivos realizados.

El diagnóstico de sepsis neonatal por Klebsiella spp se estableció cuando los recién nacidos hospitalizados presentaron crecimiento bacteriano en cultivo de sangre obtenido durante su hospitalización.

Se solicitaron cultivos a pacientes con manifestaciones clínicas sugestivas o con alteraciones en estudios de laboratorio, como la biometría hemática o el incremento de proteína C reactiva, así como pacientes con antecedentes maternos considerados factores de riesgo para sepsis neonatal como infección de vías urinarias activa, corioamnionitis, ruptura prematura de membranas mayor a 18 horas.

Criterios de inclusión.

- A) Recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal hospitalizados en la UCIN del hospital general de Cholula durante el periodo de 01 de marzo 2019 a 01 de marzo de 2020.
- B) Pacientes de ambos sexos.
- C) Edad de 0-28 días de vida extrauterina.
- D) Pacientes que cuenten con hemocultivos positivo para Klebsiella spp para establecer el diagnóstico de sepsis neonatal.

Criterios de exclusión

- A) Pacientes nacidos fuera del Hospital General de Cholula.
- B) Pacientes mayores a 28 días de vida.
- C) Pacientes con expediente clínico incompleto.
- D) Recién nacidos con hemocultivo negativo

Criterios de eliminación.

- A) Pacientes que requirieron traslado a otra unidad
- B) Pacientes sin reporte escrito de hemocultivos en expediente clínico.

Variables

Variable independiente:

Variable	Definición	Medición	Tipo de variable
Sepsis neonatal	<p>Síndrome clínico en un nacido de 28 días de vida que se manifiesta por signos sistémicos de infección venosa y aislamiento de un patógeno en el torrente sanguíneo.</p> <p>Temprana: aquella que ocurre entre el día 0-3 de vida.</p> <p>Tardía: ocurre entre del 3 día de vida en adelante.</p>	Temprana/Tardía	Cualitativa nominal

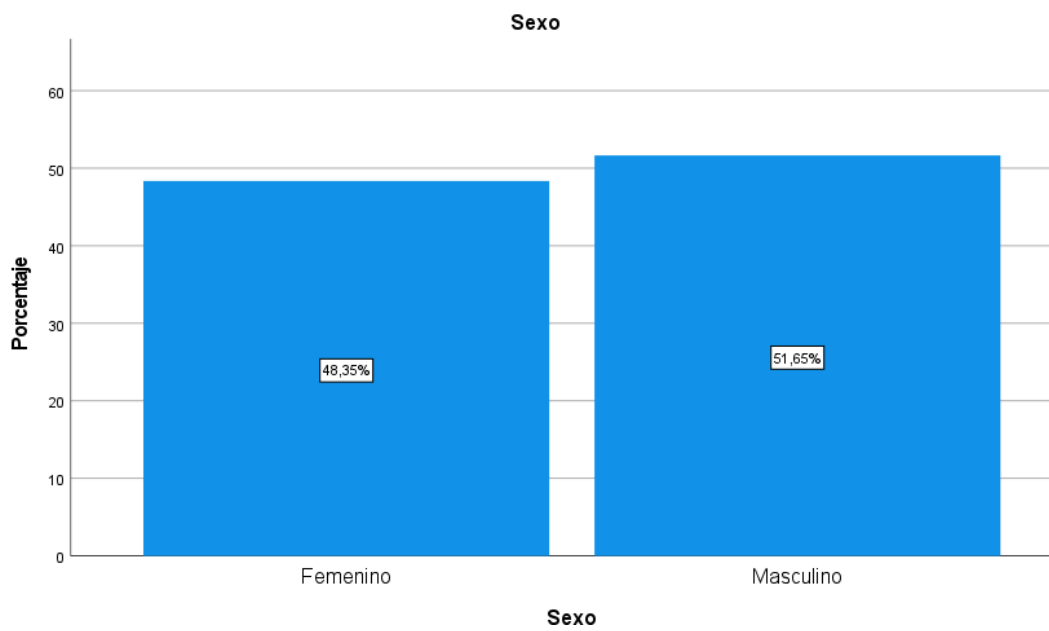
Variables dependientes:

Variable	Definición	Medición	Tipo de variable
Sexo	Conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como hombre y mujer.	Masculino/ /Femenino	Cualitativa nominal
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.	1-28 días de vida extrauterina	Cuantitativa ordinaria
Defunción	Pérdida de la vida	Si/No	Cualitativa nominal
Cultivo positivo	Proliferación de microorganismos en medio óptimo obtenido de sangre o secreciones del paciente	Si/No	Cualitativa nominal
Factores prenatales	Sucesos ocurridos durante la gestación que influyen en la presencia de sepsis neonatal	Si/No	Cualitativa nominal

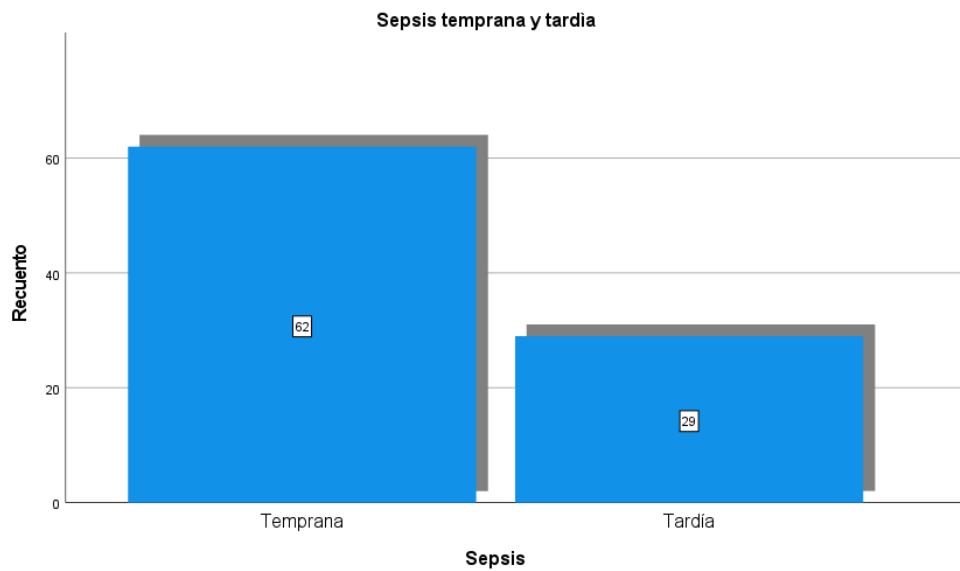
Edad gestacional	Edad calculada por métodos de Capurro o Ballard para determinar edad gestacional.	26 a 42 semanas de gestación	Cuantitativa ordinaria

RESULTADOS

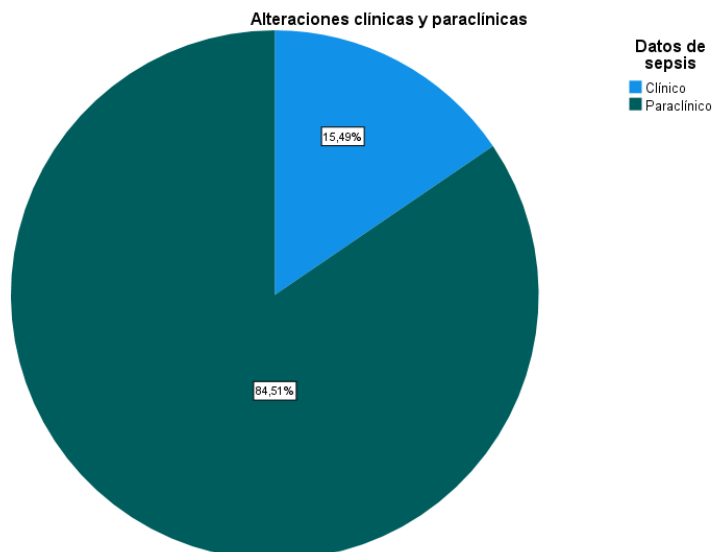
En el Hospital General de Cholula, se cuenta con 6 camas en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, se estableció como periodo de estudio el año comprendido entre el 01 de Marzo de 2019 al 01 de Marzo de 2020, se evaluaron los expedientes de aquellos pacientes que contaban con el diagnóstico de sepsis neonatal al ingreso o durante su estancia intrahospitalaria, incluyéndose un total de 91 pacientes en este estudio, de los cuales, el 51.65%(n=47) corresponden al sexo masculino y el 48.35%(n=44) al sexo femenino.



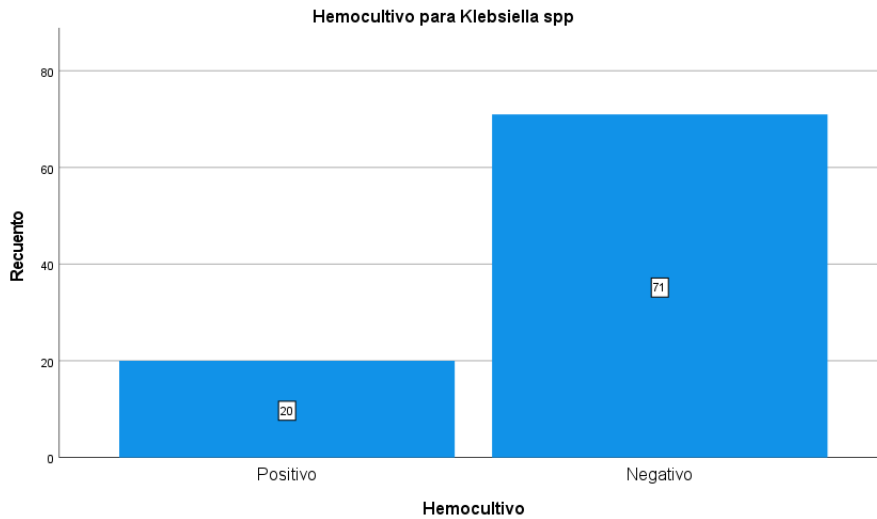
Se determinó la edad de presentación de sepsis neonatal para su clasificación en etapa temprana, comprendiendo los primeros 3 días de vida extrauterina y la etapa tardía posterior a esta edad. Se obtuvo como resultado que los pacientes con sepsis neonatal temprana representaron el 31.87% (n=62) y la sepsis neonatal tardía se presentó en el 68.13% (n= 29) de los recién nacidos.



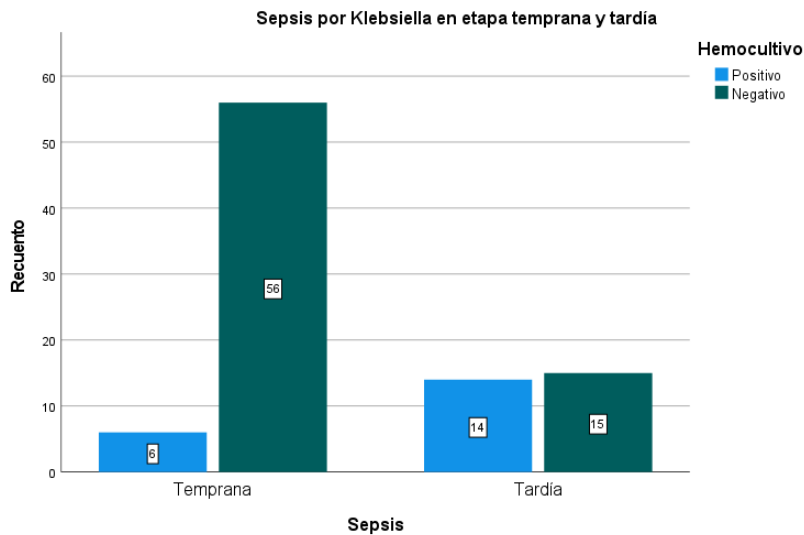
En los pacientes con diagnóstico de sepsis, el 15.49%(n=14) de los pacientes desarrollo datos clínicos y un 84.51%(n=77) presentó datos paraclínicos, entre los cuales se incluyen principalmente la leucopenia o leucocitosis, trombocitopenia e incremento de reactantes de fase aguda.



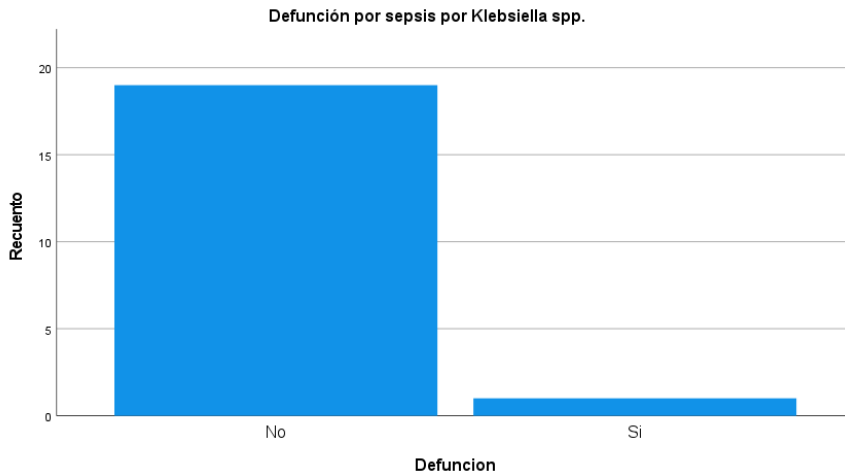
En aquellos pacientes con diagnóstico establecido de sepsis neonatal, se determinó una incidencia de sepsis neonatal por *Klebsiella* spp en 20 pacientes, representando el 21.98%, reportándose un cultivo negativo para *Klebsiella* spp en el 78.02% (n=71) de los pacientes.



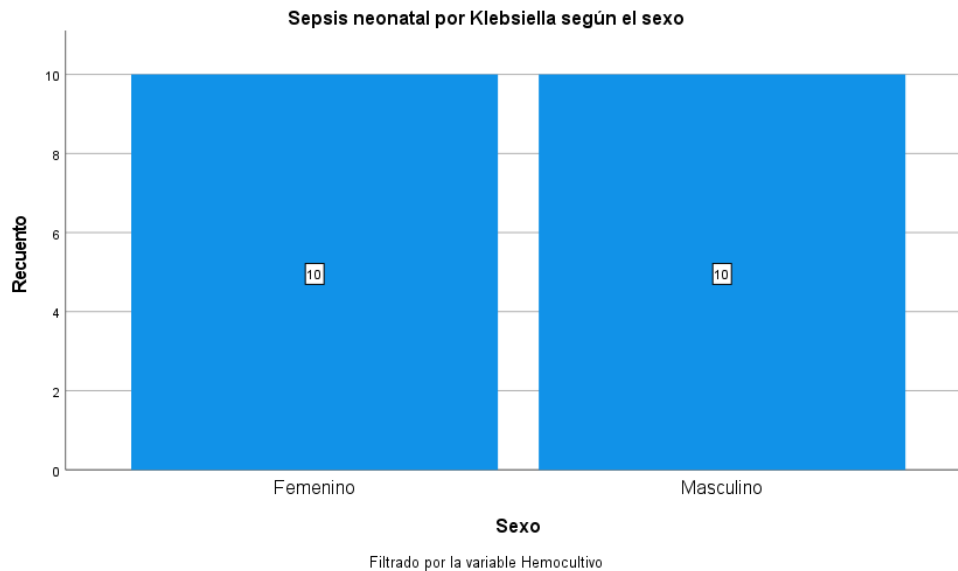
El aislamiento de *Klebsiella* spp fue mayor en los pacientes con sepsis neonatal tardía con 14 pacientes positivos, siendo esto un 70% de los casos, en el caso de la sepsis neonatal temprana, resultaron positivo a *Klebsiella* spp 6 pacientes, con un porcentaje de 30%.



Se reportó defunción por sepsis neonatal por Klebsiella spp en 2 pacientes durante el año estudiado, comprendiendo 0.4% de los pacientes diagnosticados.

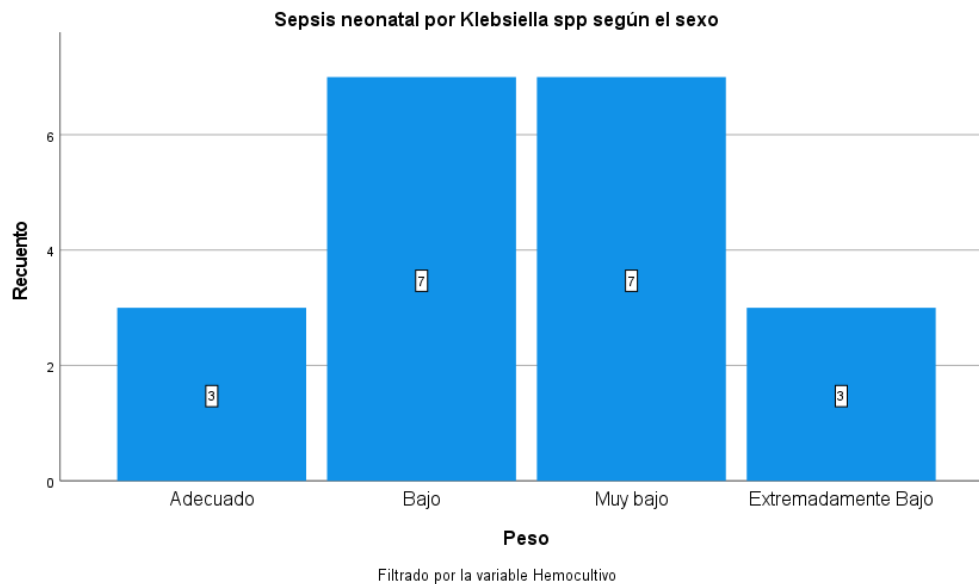


En cuanto a la relación de la sepsis neonatal por Klebsiella y el sexo, no existieron diferencias, correspondiendo el 50%(n=10) sexo masculino y 50% (n=10) sexo femenino.

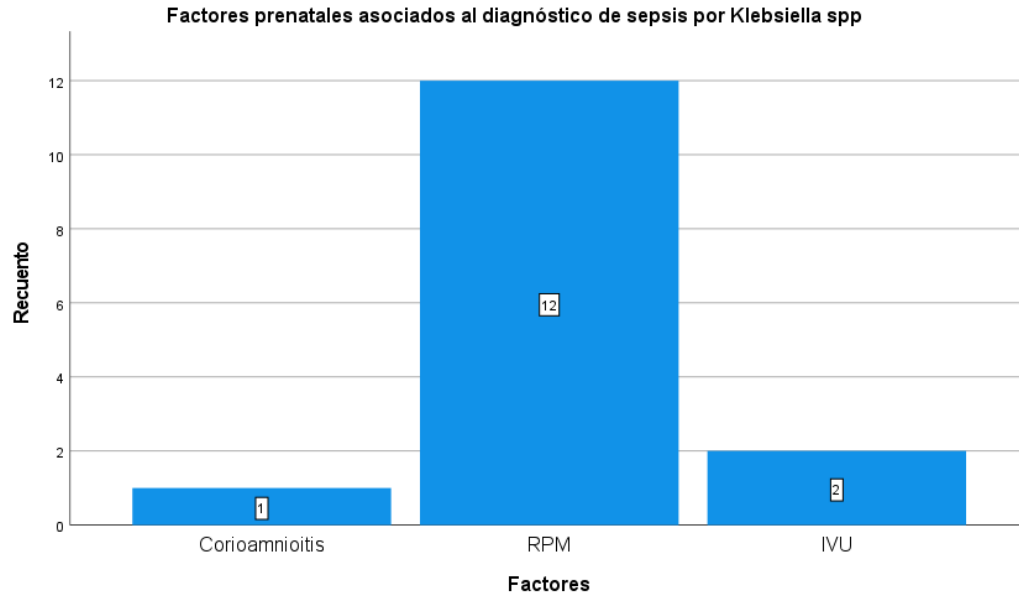


En relación al peso, de los recién nacidos positivos a Klebsiella spp, 7 pacientes presentaron un peso bajo al nacer, correspondiendo al 35%, 7 presentaron peso muy bajo al nacer, siendo un 35%, 3 tenían peso extremadamente bajo

representando el 15% y el 15% restante corresponde a 3 pacientes que presentaban peso adecuado al nacer.



En cuanto a los factores prenatales asociados, un 60%(n=12) de los pacientes con hemocultivo positivo tenían antecedente de madre con ruptura prematura de membranas, en el 0.2%(n=1) se asoció la presencia de corioamnionitis materna al momento del parto y en 10%(n=2) la madre cursaba con infección de vías urinarias al momento del parto. El resto no contaba con factores prenatales de riesgo para sepsis neonatal.



DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo como finalidad establecer la incidencia de sepsis neonatal por *Klebsiella* spp en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital General de Cholula, al ser este microorganismo uno de los principales agentes etiológicos aislados en pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal en México.

La población estudiada conformó un total de 91 pacientes, de los cuales 20 pacientes presentaron diagnóstico confirmado para *Klebsiella* spp por medio de un hemocultivo positivo, representando una incidencia del 21.98% en nuestra población.

La mayoría de los pacientes presentaron un peso bajo o muy bajo al nacer, lo cual corresponde a la literatura consultada, donde se considera éste un factor de riesgo para el desarrollo de sepsis neonatal.

Los factores prenatales considerados como factores de riesgo para el desarrollo de sepsis neonatal en la bibliografía son la presencia de corioamnionitis materna y la ruptura prematura de membranas mayor a 18 horas, sin embargo, en nuestro estudio identificamos que un porcentaje elevado de pacientes con diagnóstico de

sepsis neonatal, tenían como antecedente la presencia de infección de vías urinarias en la madre, sin ruptura prematura de membranas ni otro factor asociado.

El aislamiento de *Klebsiella* spp en hemocultivo fue mayor en los casos diagnosticados con sepsis neonatal tardía que temprana, por lo cual, aquí se incluyen a los factores del medio hospitalario como los principales involucrados en el desarrollo de la infección. Es importante destacar, que una de las medidas más importantes para la prevención de la sepsis neonatal tardía son evitar el uso prolongado de catéteres intravasculares y minimizar el tiempo de exposición a ventilación mecánica, mismos que no fueron analizados en nuestro estudio.

En aquellos pacientes con sepsis neonatal, la mayoría presentó alteraciones paraclínicas y en menor medida desarrollaron datos clínicos de la enfermedad, cabe recalcar que los datos clínicos en este padecimiento son muy variados y pueden afectar a cualquier parte del organismo, en nuestro estudio, se consideraron datos clínicos a la presencia de apneas, hipoactividad, deterioro ventilatorio, hipoglucemias, taquicardia o bradicardia y distermias principalmente. Los estudios de laboratorio de estos pacientes, se encontraron alterados en su mayoría, presentando principalmente trombocitopenia, leucopenia e incremento de la proteína C reactiva. A pesar de que, en la bibliografía consultada, se considera la procalcitonina como el marcador más específico para sepsis, no contamos con este resultado de laboratorio en nuestros pacientes, por lo cual no se consideró en el estudio.

Es importante destacar, que a diferencia de la bibliografía consultada donde la presencia de un hemocultivo positivo a *Klebsiella* spp en los pacientes con sepsis neonatal temprana se asociaba a un mayor incremento en la mortalidad, en nuestro hospital, ésta fue baja representando el 2.20% de los pacientes estudiados. Esto se puede relacionar a un adecuado seguimiento de los pacientes aislados y un manejo antimicrobiano adecuado.

CONCLUSIONES

La sepsis neonatal se considera una de las principales patologías que afecta a la edad neonatal, clasificándose como sepsis neonatal temprana aquella que ocurre en los primeros 3 días de vida y sepsis neonatal tardía la que se presenta posterior al 3er día de vida. En México, se considera que es responsable del 15% de los fallecimientos de la etapa neonatal. Se considera que, en países desarrollados, el principal agente etiológico es el estreptococo hemolítico del grupo B, sin embargo, en nuestro país, la prevalencia de esta bacteria es menor en relación a otros como las especies de *Klebsiella*, en este estudio se determinó la incidencia de esta bacteria como causa de sepsis neonatal, representando el 21.98% de los casos estudiados, fue más frecuente en aquellos pacientes con peso bajo o muy bajo al nacer, es importante recalcar que la sepsis neonatal tardía se presentó en mayor frecuencia, por lo que, sería importante evaluar los factores de riesgo a los que están expuestos estos pacientes en futuros estudios. El bajo porcentaje de mortalidad traduce un tratamiento adecuado en estos pacientes, sin embargo, en este estudio no se evaluó el manejo antibiótico proporcionado.

REFERENCIAS

1. Coronell W., Pérez C., Guerrero C., Bustamante H. (2009). Sepsis neonatal. *Revista de enfermedades Infecciosas en Pediatría*, 23(39), 57-68.
2. Weiss S., Peters M., Alhazzani W., Agus M., et al. (2020). Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Medicine*. Doi:10.1007/s00134-019-05878-6.
3. Scheel M., Perkins S. (2018). Hit or a miss? A review of early-onset sepsis in the neonate. *Critical Care Nursing Clinics of North America*, 30(3),352-362.
4. Singh M, Gray CP. (2020). Neonatal Sepsis. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531478/>
5. Shane A., Sanchez P., y Stoll B. (2017). Neonatal sepsis. *The lancet*, 390(10104), 1770-1780.

6. GPC SS 283-19 Diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la sepsis neonatal.
7. Saltigeral P., Avedaño P. (2007). Agentes causales de sepsis neonatal temprana y tardía: una revisión de diez años en el “Hospital Infantil Privado”. *Revista de enfermedades infecciosas en pediatría*, 20(80). 99-105.
8. Ricardez A., Salazar B. (2019). Epidemiología de infección neonatal temprana y tardía en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. *Rev Hosp Jua Mex.* 83(3). 110-115.
9. Mukhopadhyay S., Poupolo K. (2015). Neonatal Early- Onset Sepsis: Epidemiology and risk assessment. *NeoReviews*, (16)4, 221-230.
10. Pugni L., Pietrasanta C. Acaia B., et al. (2015). Chorioamnionitis and neonatal outcome in preterm infants: a clinical overview. *The Journal of maternal-fetal and neonatal medicine*, Early Online, 1-5. 10.3109/14767058.2015.1053862
11. Machado J., Figueiredo D., Vinicius M., et al. (2014). Neonatal sepsis and Inflammatory Mediators. *Mediators of inflammation*. 1-10.
12. Wynn, J. L., & Wong, H. R. (2010). Pathophysiology and Treatment of Septic Shock in Neonates. *Clinics in Perinatology*, 37(2), 439–479.
13. Lona Reyes J., Verdugo Robles M., Pérez Ramirez O. (2015). Etiología y patrones de resistencia antimicrobiana en sepsis neonatal temprana y tardía, en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal. *Arch Arg Pediatr*, 113(4), 317-323.
14. Garcia C., Astocondor L., Rojo-Bezares L. (2016). Molecular Characterization of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producer *Klebsiella pneumoniae* Isolates Causing Neonatal Sepsis in Peru. *American Society of tropical Medicine and Hygiene*. ,94(2), 285-288.
15. Weber, A, Lopez-Candiani C., Arredondo J., Gutierrez P., Sanchez Arriaga. (2003). Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal en un hospital de tercer nivel de atención. *Salud Pública de México*. 45(2). 90-95.

16. Bin W., Peng Z.,m Yuxiang L., Yang W. (2019). Klebsiella pneumoniae-induced multiple invasive abscesses., *Lancet: infectious diseases*, 98(39), 881-887.
17. Lhalid S., Anokhin V., Rizvanov A. (2018). Virulence Factors and Antibiotic Resistance of Klebsiella pneumoniae Strains Isolated From Neonates With Sepsis. *Frontiers in medicine.*, 225(5) 1-9.
18. Wynn J. (2016). Defining neonatal sepsis. *Wolters Kluwer Health*, 28(2), 135-139.
19. Iron Tam P., Bendel C. (2017) Diagnostics for neonatal sepsis: current approaches and future directions. *International Pediatric Research Foundation.*, 82(4), 574-583.
20. Pierrakos C., Vincent J. (2010) Sepsis biomarkers: a review., *Critical Care*, 14(1) doi:10.1186/cc8872
21. Sharma D., Farhabakhsh N., Shastri S., Sharma P. (2017). Biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis: A literature review. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 10.1080/14767058.2017.1322060
22. Madani S., Amiri S., Khazaei S., et al., (2019) Platelet indices as useful indicators of neonatal sepsis., *J. Evolution Med. Dent*, 8(20),1612-1617.
23. Dyer E., Waterfield., Baynes H. (2018). How to use C-reactive protein. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*.10.1136/archdischild-2018-315079.
24. Givens Bell S. (2017). Procalcitonin and Neonatal Sepsis: Is This the Biomarker We Are Looking For?. *Springer Publishing Company.*,(36)6, 380-384.
25. Mukhopadhyay, S., Wade, K. C., & Puopolo, K. M. (2019). Drugs for the Prevention and Treatment of Sepsis in the Newborn. *Clinics in Perinatology*. doi: 10.1016/j.clp.2019.02.012 .
26. Gkentzi, D., Dimitriou, G. (2019). Antimicrobial Stewardship in the Neonatal Intensive Care Unit: an update. *Current Pediatric Reviews*, 15. 10.2174/1573396315666190118101953

27. Viel-Therriault, I., Fell, D. B., Gynspan, D., Redpath, S., & Thampi, N. (2019). The transplacental passage of commonly used intrapartum antibiotics and its impact on the newborn management: A narrative review. *Early Human Development*, *135*, 6–10. doi:10.1016/j.earlhumdev.2019.05.020
28. Seale, A. C., Baker, C. J., Berkley, J. A., Madhi, S. A., Ordi, J., Saha, S. K., Vekemans, J. (2019). Vaccines for maternal immunization against Group B Streptococcus disease: WHO perspectives on case ascertainment and case definitions. *Vaccine*. doi:10.1016/j.vaccine.2019.07.012
29. Alcock, G., Liley, H. G., Cooke, L., & Gray, P. H. (2017). Prevention of neonatal late-onset sepsis: a randomised controlled trial. *BMC Pediatrics*, *17*(1). doi:10.1186/s12887-017-0855-3
30. Shane, A. L., & Stoll, B. J. (2014). Neonatal sepsis: Progress towards improved outcomes. *Journal of Infection*, *68*, S24–S32. doi:10.1016/j.jinf.2013.09.011