



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TEMA:

Patógeno mas común, sensibilidad antibiótica y factores de riesgo asociados a Sepsis Neonatal temprana y tardía en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Teodoro Maldonado Carbo en el periodo 2012 - 2014

AUTOR (A):

**Bejarano Torres Nadya Cruzkaya
Estay Peralta Katherine Nicole**

**Trabajo de Titulación previo a la Obtención del Título de:
MEDICO EN MEDICINA Y CIRUGIA**

TUTOR:

Vázquez Cedeño Diego Antonio

**Guayaquil, Ecuador
2015**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo fue realizado en su totalidad por **Nadya Cruzkaya Bejarano Torres y Katherine Nicole Estay Peralta**, como requerimiento parcial para la obtención del Título de **Médico en Medicina y Cirugía**.

TUTOR (A)

OPONENTE

**Dr. Diego Antonio Vásquez
Cedeño**

Dra. Elizabeth Benites Estupiñan

**DECANO(A)/
DIRECTOR(A) DE CARRERA**

**COORDINADOR(A) DE ÁREA
/DOCENTE DE LA CARRERA**

Dr. Gustavo Ramírez Amat

Dr. Diego Antonio Vásquez Cedeño

Guayaquil, Octubre del año2015



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

**Yo, Nadya Cruzkaya Bejarano Torres
Katherine Nicole Estay Peralta**

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación **Patógeno más común, sensibilidad antibiótica y factores de riesgo asociados a Sepsis Neonatal temprana y tardía en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Teodoro Maldonado Carbo en el periodo 2012 - 2014** previo a la obtención del **Título de Médico en Medicina y Cirugía**, ha sido desarrollado en base a una investigación exhaustiva, respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan al pie de las páginas correspondientes, cuyas fuentes se incorporan en la bibliografía. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance científico del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, Octubre del año 2015

LAS AUTORAS:

Nadya Cruzkaya Bejarano Torres

Katherine Nicole Estay Peralta



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

AUTORIZACIÓN

Yo, **Nadya Cruzkaya Bejarano Torres**
Katherine Nicole Estay Peralta

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación: **Patógeno más común, sensibilidad antibiótica y factores de riesgo asociados a Sepsis Neonatal temprana y tardía en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Teodoro Maldonado Carbo en el periodo 2012 - 2014**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, Octubre del año 2015

LAS AUTORAS:

Nadya Cruzkaya Bejarano Torres

Katherine Nicole Estay Peralta

AGRADECIMIENTO

En primer lugar agradecemos a Dios por sus inmensas bendiciones durante toda nuestra carrera y por permitirnos llegar a nuestras metas soñadas

A nuestras familias por el apoyo constante y el esfuerzo que realizaron junto a nosotras.

A nuestro tutor por su guía en el proceso de investigación, al Dr. Galo Reyes Jefe del Departamento de Neonatología del HRTMC por orientarnos y colaborar con esta investigación.

A nuestros amigos por el apoyo y la ayuda brindada.

Nadya Cruzkaya Bejarano Torres

Katherine Nicole Estay Peralta

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

Dr. Diego Antonio Vásquez Cedeño
PROFESOR GUÍA Ó TUTOR

Dr Gustavo Ramirez Amat
DECANO O DIRECTOR DE CARRERA

Dr. Diego Antonio Vásquez Cedeño
COORDINADOR DEL ÁREA O DOCENTE DE LA CARRERA

Dra. Dra. Elizabeth Benites Estupiñan
OPONENTE



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

CALIFICACIÓN

Dr. Diego Antonio Vásquez Cedeño
PROFESOR GUÍA O TUTOR

Dr. Gustavo Ramírez Amat
DECANO O DIRECTOR DE CARRERA

Dr. Diego Antonio Vásquez Cedeño
COORDINADOR DEL ÁREA O DOCENTE DE LA CARRERA

Dra. Elizabeth Benites Estupiñan
OPONENTE

ÍNDICE GENERAL

TEMA:.....	1
CERTIFICACIÓN.....	2
DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD	3
AUTORIZACIÓN.....	4
AGRADECIMIENTO	V
TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN	VI
CALIFICACIÓN.....	VII
ÍNDICE GENERAL.....	VIII
RESUMEN.....	XI
ABSTRACT.....	XIII
INTRODUCCION.....	1
MARCO TEÓRICO	4
SEPSIS NEONATAL	4
DEFINICIONES	4
CLASIFICACIÓN DE SEPSIS NEONATAL	5
EPIDEMIOLOGÍA.....	7
ETIOLOGÍA/MICROBIOLOGÍA	9
FACTORES DE RIESGO	12
FISIOPATOLOGÍA.....	15
DIAGNÓSTICO	19
TRATAMIENTO.....	23
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL HOSPITAL REGIONAL TEODORO MALDONADO CARBO.....	27
METODOLOGÍA	29
MATERIALES Y MÉTODOS	29
RESULTADOS	31
DISCUSIÓN.....	33
CONCLUSIÓN.....	39
BIBLIOGRAFIA.....	40

NDICE DE TABLAS

TABLAS	44
Tabla 1. Clasificación de Sepsis Neonatal.....	44
Tabla 2. Factores de riesgo obstétricos y fetales asociados a sepsis neonatal en UCIN HTMC	45
Tabla 3. Frecuencia de microorganismo aislado en sepsis temprana y tardía	46
Tabla 4. Patrones de sensibilidad antibiótica de los microorganismos más comunes aislados	47

INDICE DE GRAFICOS

GRÁFICOS	49
Grafico 1. Diagnóstico de Sepsis Neonatal UCIN HTMC	49
Grafico 2. Frecuencia De Sepsis Neonatal tardía y temprana UCIN HTMC..	49
Grafico 3. Frecuencia de microorganismo aislado en Sepsis Neonatal UCIN HTMC	50

RESUMEN

Objetivo: Determinar los microorganismos más frecuentes aislados en los pacientes con diagnóstico de Sepsis Neonatal con sus respectivos patrones de sensibilidad y resistencia antibiótica. Identificar el tipo de Sepsis Neonatal más prevalente (temprana/tardía), la comorbilidad materna mayormente asociada y los factores de riesgo fetales predisponentes para cada tipo de sepsis.

Materiales y Métodos: Se diseñó un estudio de tipo observacional descriptivo con datos obtenidos retrospectivamente que tuvo como población los recién nacidos obtenidos mediante parto o cesárea en la Unidad Materno infantil del Hospital Teodoro Maldonado Carbo con sospecha de Sepsis Neonatal en el periodo de 2 años comprendido entre enero del 2013 y diciembre del 2014.

Resultados: Se obtuvieron 163 pacientes con sospecha de sepsis, en el 58% no se pudo comprobar el diagnóstico y 42% fueron clasificados como sepsis confirmada y clínica. El tipo de sepsis más prevalente fue de origen tardío 59,42% frente a un 40,58% de sepsis temprana, sin embargo la diferencia no es alta. Coriamnionitis fue el único factor obstétrico con riesgo significativo para sepsis temprana ($p= 0,041$; IC 95%) y la condición de Pretermino extremo <32sg presento riesgo significativo para sepsis tardía ($p= 0,017$; IC 95%). En lo que respecta al patógeno aislado Estafilococos Coagulasa negativos fueron los más frecuentes, a la cabeza *S. Epidermidis* (33.8%), seguidos por *Candida spp* (14,3%), *S. Aureus* (5,2%), *EnterobacterCloacae* (5,2%) y *Klebsiella Pneumoniae* (5.2%). Se encontró resistencia antibiótica a ampicilina, gentamicina y oxacilina en más del 75% de los casos y 75% de las cepas de *Klebsiella Pneumoniae* presentaron resistencia para meropenem, imipenem, ticarcilina y piperacilina. La prevalencia de sepsis neonatal fue de 1.56 por cada 100 recién nacidos para el periodo 2014. La tasa de mortalidad fue de 3,22 por cada 1000 recién nacidos.

Conclusión: El control de los factores de riesgo infecciosos de origen obstétrico reduce la incidencia de sepsis neonatal temprana, sin embargo surgen de manera concomitante las infecciones por microorganismos nosocomiales, sobretodo en recién nacidos pre término. Es necesario el cumplimiento estricto de los protocolos de higiene y seguridad del personal e insumos médicos y el uso el uso mesurado de antibioticoterapia empírica ante la sospecha de sepsis neonatal.

Palabras Claves: Sepsis Neonatal, Sepsis Temprana, Sepsis Tardía, Factores de Riesgo Maternos, Factores de Riesgo Fetales, Stafilococos coagulasa negativos.

ABSTRACT

Objective: Determinate the most common microorganism isolated in infants with neonatal sepsis diagnosis and its antibiotic profile. Identify the most frequent type of neonatal sepsis (early or late onset). Define the maternal disease mostly associated and fetal predisposing risk factors for each type of sepsis.

Materials and methods: We design an observational descriptive and retrospective study in newborns population obtained by natural delivery or cesarean birth in the Maternal and Child Unit of Teodoro Maldonado Carbo Hospital with suspected neonatal sepsis diagnosis in the period of two years from January 2013 and December 2014.

Results: 163 patients were obtained with suspected neonatal sepsis diagnosis. In 58% of the cases was impossible to probe this diagnosis and 42% were classified as confirmed and clinical sepsis. Late onset sepsis was the most prevalent type with 59.42%. The difference between LOS and EOS wasn't high. Chorioamnionitis was the only significant risk factor for early onset sepsis ($p = 0.041$, 95% CI) and preterm infants <32 sg show significant risk for late on set sepsis ($p = 0.017$, 95% CI). The group of Coagulase-negative Staphylococcus were the most common microorganism isolated, having superiority the *S. epidermidis* type(33.8%), followed by *Candida* spp (14.3%), *S. aureus* (5.2%), *EnterobacterCloacae* (5, 2%) and *Klebsiella pneumoniae* (5.2%). The prevalence of neonatal sepsis was 1.56 per 100 newborns for the period 2014. The mortality rate was 3.22 per 1,000 newborns. Antibiotic resistance were reported for ampicillin, oxacillin gentamicina in 75% of cases and 75% of *Klebsiella pneumoniae* strains were resistant to meropenem, imipenem, ticarcillin and piperacillin.

Conclusion: The regulation of obstetric risk factors reduces the incidence of early onset neonatal sepsis. However the rise of nosocomial infections is important particularly in preterm infants. The achievement of sanitary protocols is decisive to prevent nosocomial infections. We suggest carefully use of empiric antibiotic therapy in patients with suspected neonatal sepsis.

Key words: Neonatal Sepsis, Late onset Sepsis, Early onset Sepsis, Obstetric risk factors, Fetal risk factors, Coagulase negative Stafilococcus.

INTRODUCCION

El periodo de vida neonatal está comprendido por el momento en el que nace el producto hasta los primeros 28 días de vida del mismo, a su vez este periodo se divide en etapa neonatal temprana que corresponde a los 7 primeros días de vida del neonato, reconocidos como los de mayor morbimortalidad perinatal, y la etapa neonatal tardía que corresponde desde el 7mo día de vida hasta que se cumplan los 28 días del periodo neonatal.

La edad neonatal es el periodo más susceptible y delicado de la edad pediátrica de cualquier individuo, es el momento en el cual el ser humano se encuentra expuesto a un sin número de cambios y adaptaciones recientes que debe lidiar junto al desarrollo total de todos sus sistemas. Es el tiempo en el que el niño empieza a madurar su sistema inmunológico actualmente inmaduro mientras depende del de su madre; es esta una de las causas más importantes por la cual el neonato es candidato idóneo a sufrir de infecciones.

A nivel mundial en el 2013 se reportaron alrededor de 2,8 millones de muertes neonatales, esto genera una preocupación bastante amplia a nivel médico, puesto que si bien existen datos de disminución de la mortalidad infantil en niños menores a 5 años, también existen datos que avalan que los pasos a los que se ha dado esta disminución en el periodo neonatal a nivel mundial son demasiado lentos y que aún se encuentran conformando el 44% del total de muertes en edades pediátricas por debajo de los 5 años (de este el 36% el primer día de vida, el 37% en etapa neonatal temprana y el 27% en etapa neonatal tardía); este porcentaje se agrava en países como el nuestro que conforman parte de Latinoamérica donde no solo se supera este porcentaje sino que empeoran en el transcurso de las dos últimas décadas, pasando del 47% al 60% hasta el 2013.¹

En el Ecuador esta realidad es bastante similar, según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) en el 2008 la sepsis neonatal constituye la tercera causa de muerte en la población pediátrica de nuestro país; y en el 2013 el porcentaje de muertes neonatales fue del 13% en total.²

Lo que mayor impresión deja es que muchas de las muertes neonatales son a causa de situaciones prevenibles y modificables, como revelan los datos de disminución de la tasa de muerte neonatal en países desarrollados donde no solo se disminuye la tasa en un 50% en algunos, sino también se mejora hasta en una tercera parte en otros.¹ En el 2013 el 35% de esta muertes neonatales se dieron en pacientes prematuros, y el 15,6% del total anual mundial en pacientes sépticos.^{1,3}

Entender las causas de muerte neonatal, los factores de riesgo a los que están asociados y las comorbilidades son parte esencial de las medidas preventivas y los tratamientos a instaurar en esta población tan susceptible a un alto índice de mortalidad. Se ha estimado que a nivel mundial más de 1.4 millones de muertes neonatales son resultado de infecciones dentro de las cuales se incluye a la sepsis neonatal.⁴

Es por ello que se han desarrollado varias guías médicas que establecen los factores de riesgo a los que se encuentran expuestos los neonatos durante el periodo perinatal, y sobre los cuales se puede trabajar para fomentar controles preventivos y terapéuticos. Entre estos encontramos a los factores de riesgo maternos que incluyen a la ruptura prematura de membranas >18hs, riesgo infeccioso materno (leucorreas, vaginosis e infecciones de vías urinarias durante el periodo gestacional no curadas), corioamnionitis, edad materna gestacional, comorbilidades maternas (diabetes, hipertensión, tabaquismo, entre otras), líquido amniótico tenido o fétido, fiebre materna y a los factores de

riesgo fetales como peso bajo (< 1500gr), prematuridad, Apgar menos de 7 a los 5min. Todos estos factores están demostrados como fuentes de riesgo directo para que el neonato sea susceptible a sepsis.^{5,6,11} También existen los factores ambientales que involucran: venoclisis, colocación de vía umbilical, exposición al personal médico y de enfermería, necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva y el tiempo de hospitalización.¹¹

Una vez que se conocen los factores de riesgo podemos dividir a la sepsis en dos tiempos de presentación; sepsis temprana que es aquella que se presenta hasta las primeras 72hs de vida neonatal con algún signo clínico o de laboratorio alterado, y sepsis tardía que es aquella que se presenta posterior a las primeras 72hs de vida.⁸ Con esto podemos decir según evidencia científica que la sepsis temprana involucra a los factores de riesgo maternos y fetales, con patógenos tales como gram negativos (*Streptococo Agalactiae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia Coli*, *Pseudomona aeruginosa* y *Salmonella*); mientras que la sepsis tardía en la que se afectan los neonatos por factores ambientales se caracteriza más por la presencia de gram positivos (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa negativo*) y *Klebsiella Pneumonia* los comúnmente aislados.^{8,9,20}

Sin embargo estos datos varían de acuerdo a la situación geográfica, características poblacionales y ambientes hospitalarios específicos.⁷ Es por ello que determinar los agentes etiológicos más comunes, la respuesta antibiótica y los factores de riesgo asociados en estados de sepsis neonatal de manera específica para cada Unidad de Cuidado Intensivo, es de gran relevancia no solo para las Instituciones Hospitalarias sino también para la población que recibe la atención de las mismas siendo así está la base de nuestro estudio.

MARCO TEÓRICO

SEPSIS NEONATAL

DEFINICIONES

La sepsis neonatal se define como un cuadro clínico caracterizado por la presencia de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) o fetal (SRIF) con la manifestación de dos o más signos clínicos (Taquipnea, retracción costal, desaturación, quejido, requerimiento de soporte ventilatorio, taquicardia sostenida, inestabilidad térmica, llenado capilar > 3 segundos); junto a los que debe encontrarse alteraciones de laboratorio que incluyan, conteo de leucocitos $< 4.000 \times 10^9/L$ o $> 34.000 \times 10^9/L$, proteína C reactiva (PCR) positiva, valores de Procalcitonina alterados para la edad (en horas) del neonato y aislamiento en cultivo de sangre de un patógeno dentro de los primeros 28 días de vida del ser humano. ^{7,8,10,11}

Síndrome de Respuesta Inflamatoria Fetal

En 1997 gracias a Romero y colaboradores⁽¹²⁾ se conoce por primera vez el término, en neonatos prematuros y expuestos a RPM, y se define como la presencia de elevados valores de IL-6 ($>11\text{pg/ml}$) en plasma fetal¹² Actualmente se conoce como una condición caracterizada por la activación sistémica del sistema inmunológico innato y adaptativo del feto, como respuesta fisiopatológica refleja un ambiente intrauterino no apto para el producto, atribuido a etiología infecciosa como su principal causa y que genera a su vez de forma comprobable la presencia de valores de interleukina-6 $>11\text{pg/ml}$, un mediador de la producción de inmunoglobulinas. ^{12,13,14,15}

Estos fetos poseen morbilidad elevada por encima de cualquier otra circunstancia patológica conocida puesto que existe una comprobada

asociación entre este mecanismo fisiopatológico y comorbilidades neonatales.^{12,15,16}

Sepsis Severa

Se define como la presencia de sepsis asociada a hipotensión arterial o disfunción orgánica^{9,16} Para ello es necesario el conocimiento de los valores de hipotensión en el neonato específicos para su edad postnatal y su Ballard al nacimiento¹⁸

Shock Séptico

Sepsis severa más signos de hipotensión o disfunción orgánica que no responden a la utilización de líquidos de reanimación, por lo que se hace necesaria la indicación soporte inotrópico.^{9,16,17}

Síndrome de Respuesta Multiorgánica (MODS)

Hace referencia a la falla de dos o más sistemas orgánicos que no pueden mantenerse sin intervención externa. ¹⁷. El MODS es la evolución continua de la respuesta inflamatoria sistémica fetal a la sepsis, shock séptico y disfunción orgánica.

CLASIFICACIÓN DE SEPSIS NEONATAL

Según el foco infeccioso:

Sepsis Primaria

Presencia de bacteremia sin foco infeccioso identificable.^{16,18}

Sepsis Secundaria

Presencia de microorganismos con foco infeccioso identificable. ^{16,18}

Según tiempo de aparición:

Sepsis Neonatal Temprana

Presencia de signos y/o síntomas que se exhiben dentro de las primeras 72hs de vida sugestivos de infección, mediante el síndrome de respuesta inflamatoria fetal como mecanismo fisiopatológico en respuesta a una infección adquirida en el canal del parto o a una extensión hematógena de una infección materna, en este tipo de sepsis están involucrados los factores de riesgo maternos y fetales comúnmente. También se establece mediante laboratorios anormales que acompañen a la clínica detectados a partir de la 4h de vida que avalen la presencia de sepsis.^{8,16,18,19}

Sepsis Neonatal Tardía

Presencia de signos y/o síntomas que se muestran posterior a las primeras 72hs de vida neonatal y se acompañan de datos laboratorios que lo respaldan. Refleja transmisión horizontal de la comunidad o intrahospitalaria y tienen relación con ella los factores de riesgo ambientales.^{8,16,18,20}

Según criterios clínicos:

Sepsis Confirmada

Requiere la presencia de Hemocultivo positivo más PCR positiva más signos clínicos de neonato séptico o grave.^{16,18,19,20}

Sepsis Probable

Condiciona la presencia de al menos dos datos de laboratorio alterados que pueden incluir el conteo leucocitario, valores plaquetarios, PCR, PCT con signos clínicos de infección, con de hemocultivos negativos.

Sepsis Posible

Neonato que presenta signos clínicos de infección con hemocultivos negativos pero que al menos hay existencia de un laboratorio alterado o una PCR >10mg/dl. Si bien genera un menor grado de certeza en el diagnóstico, no puede ser descartada^{16,18,20}

Sepsis Descartada

Neonato con signos de desmejoría clínica de que no presente hemocultivos positivos y todos sus laboratorios se encuentren en rangos normales. En ellos se recomienda el control regular de los datos clínicos y paraclínicos del neonato enfocando el diagnóstico en otras causas y descartando de forma absoluta a la sepsis al final del cuadro.^{16,18,20}

EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial en el 2013 se reportaron alrededor de 6.3 millones de muertes anuales en niños menores a 5 años (98% en países subdesarrollados) que representan aproximadamente 17000 muertes diarias, valor total del cual 2,8 millones de estas se dan en periodos neonatales. Se estima según datos estadísticos una disminución de la mortalidad infantil mundial en esta población pediátrica en aproximadamente un 49% en relación a las dos últimas décadas, que se ve reflejado en países con medidas protocolarias de prevención con un índice hasta de 2/3 de disminución de defunciones.^{1,2,3}

Los datos muestran que la mortalidad neonatal forma el 44% del total de muertes en edades pediátricas por debajo de los 5 años a nivel mundial (de este el 36% el primer día de vida, el 37% en etapa neonatal temprana y el 27% en etapa neonatal tardía). Este porcentaje se agrava en países como el nuestro que forman parte de Latinoamérica donde no solo se supera este porcentaje

sino que empeoran en el transcurso de las dos últimas décadas, pasando del 47% al 60% hasta el 2013.¹ Esto refleja un proceso mucho más lento en sobrevida neonatal frente a los datos de disminución de la mortalidad post-neonatal.^{1,18}

En un estudio publicado en el 2014 por la OMS, se establecen como principales causas de muerte neonatal a las comorbilidades asociadas a la prematurez (bajo peso, deficiencia de surfactante, hemorragias intraventriculares), complicaciones intraparto (asfixia perinatal, dificultad respiratoria del recién nacido) e infecciones (neumonía, sepsis neonatal y meningitis).³ Con datos de un 40% de muertes en neonatos prematuros, 23,4% por causas de prematurez y 15,6% por sepsis.^{1,3,16} Divididos por periodos, en la etapa neonatal temprana el 47,6% de las muertes se dieron por sepsis.³ Se ha estimado que a nivel mundial más de 1.4 millones de muertes neonatales son resultado de infecciones dentro de las cuales se incluye a la sepsis neonatal.⁴ Sumado a esto existen datos que avalan que al menos un 60-70% de los niños que presentan SRIF han sido expuestos a riesgo maternos infecciosos.¹³

Se ha demostrado según diversos estudios que un 23% de los ingresos a UCIN presentan sepsis, 4% sepsis grave y 2% shock séptico; además con un aumento de la mortalidad observada al progresar en gravedad hasta un 55%.¹⁷

En el Ecuador esta realidad es bastante similar según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) en el 2013 se dieron 2928 muertes pediátricas en menores de 1 año de edad, de las cuales 1599 fueron en etapas neonatales (1099 aprox. en etapa neonatal temprana y 500 aprox. en etapa neonatal tardía) valores a nivel nacional, de estas 804 se dieron en la Región Costa y 566 específicamente se dieron en la Provincia del Guayas. En el 2008 el mismo Instituto había declarado a la sepsis neonatal como la tercera causa de muerte

en la población pediátrica de nuestro país; y en el 2013 el porcentaje de muertes neonatales fue del 13% en total.²

ETIOLOGÍA/MICROBIOLOGÍA

La microbiología de la sepsis neonatal actual en comparación con la microbiología hace dos décadas ha dado un giro de 360° en cuanto a prevalencia de patógenos más comunes, esta epidemiología no solo depende del tipo de sepsis (temprana o tardía según corresponda), sino también de la geografía puesto que, se conoce que los patógenos más comunes en países de primer mundo (*Streptococcus* del Grupo B, *Escherichia Coli*, *Klebsiella Pneumoniae*, *Salmonella*, entre otros); no corresponden en igual prevalencia a los países tercer mundistas en donde los patógenos mayoritariamente hemocultivados son la *Klebsiella Pneumoniae*, *E. Coli*, *Pseudomona Aeurogenosa*, Gram positivos, *Acinetobacterspp* y micosis.^{8,11,16}

Puesto que el origen etiológico de la SNT está directamente relacionado con la presencia de riesgos infecciosos maternos (como la ruptura prematura de membranas) se ha demostrado que también de ello dependen los patógenos y su prevalencia es por ello que frente a membranas íntegras se sospecha principalmente de infección por *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Fusobacterium spp.*, *Gardnerellas pp*, *Bacterioides spp*, *Peptostreptococcus spp*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Clamidia trachomatis*; mientras que frente a RPM >18 las sospechas microbiológicas deben ir enfocadas a *Streptococo beta-hemolítico del grupo B (EGB)* o el *Streptococcus agalactiae* y los Gram negativos entéricos, que son los que frecuentemente se aíslan en el recto y vagina materna al final del embarazo.¹⁶

En general la sepsis temprana involucra una transmisión vertical que incluye mayoritariamente a bacterias. Estos gérmenes están localizados en el canal genital materno, el líquido amniótico contaminado, o el torrente sanguíneo de

madres colonizadas, por lo tanto este tipo de sepsis puede iniciar incluso antes del nacimiento e involucrar a los siguientes patógenos ^{5,8,9,10,11,15}:

- **Estreptococo del Grupo B (Streptococcus Agalactiae).**- Es el patógeno más común aislado en los hemocultivos en países de primer mundo, se trata de un diplococo Gram+ anaerobio facultativo, que por lo general es adquirido durante el trabajo de parto, dando como resultado la colonización de al menos 1 de cada 10 nacimientos. En los casos de nacimientos por cesárea involucran factores de riesgo maternos.^{8,10,11,16}
- **Escherichia Coli.**- Segundo patógeno más común de sepsis temprana, involucra un 81% del total de sepsis, y un 24% de la misma en recién nacidos pretérmino. Este patógeno es colonizador usual de la cavidad vaginal materna y las vías urinarias en casos de infección, se conoce que los neonatos adquieren al patógeno justo antes del nacimiento. Se le atribuyen factores de virulencia como el antígeno capsular, el cual está estrictamente relacionado con la meningitis y un mayor índice de mortalidad en neonatos prematuros y con bajo peso al nacer.^{10,11}
- **Klebsiella.**- Es el patógeno más común aislado en ciertas localidades de España y Latinoamérica en varias revisiones sistemáticas se ha analizado una prevalencia de 16-28% del total de hemocultivos positivos con una incidencia de 4.1 a 6.3% aproximadamente de cada 1000 nacidos vivos. Posee una tasa de mortalidad entre el 18-68%.^{5,10}
- **Listeria monocytogenes.**- Gram positivo capaz de colonizar al feto por vía hematológica y transmisión transplacentaria en madres infectadas de listeriosis, también por medio de líquido amniótico infectado. Este patógeno tiene una sobrevivencia en ambientes heterogéneos como el suelo o la alimentación (carne, lácteos), medios por los que generalmente la madre se contamina. Está relacionado con el 5% de los casos de sepsis neonatal. ^{11,16}

- Micosis.- Es bastante rara la contaminación de los neonatos por hongos en sepsis temprana, sin embargo en caso de presentarse el más común es la *Cándida* spp y hace referencia a un posible neonato muy inmunocomprometido. ^{10,16}

Otros patógenos como: *Serratia* spp, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus Hominis* y *Staphylococcus Aureus* son causas menos frecuentes de sepsis neonatal temprana sin embargo forman parte del perfil; por lo general se los atribuye a casos de madres sépticas o colonizadas.¹⁰El virus del herpes simple (VHS) también puede causar un cuadro de sepsis en los recién nacidos, con una presentación más frecuente como sepsis temprana.^{10,11}

Dentro del perfil microbiológico de la sepsis neonatal tardía los patógenos identificados frecuentemente son: *Staphylococcus aureus*, *Estafilococo coagulasa negativo*, *Enterococos* y, en un estado aun más tardío, *Candidas* pp o *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*; entre otros, con un marco de transmisión horizontal que hace referencia a factores de riesgo ambientales o nosocomiales.^{10,16}

Siendo así:

- *Staphylococcus aureus*.- Es la causa sustancial de sepsis en el periodo neonatal tardío (8-22%) puesto que involucra una transmisión de contacto directo con el neonato (manipulación por personal contaminado, transmisión por canalizaciones venosas o el uso de vías umbilicales) debido a su capacidad para invadir la piel y el sistema musculo-esquelético compromete más el estado general del neonato y lo convierte en un producto lábil de fácil compromiso sistémico.^{5,16}
- *Staphylococcus Coagulasa Negativos*.- Corresponden al 50% de las sepsis tardías, el contagio se da por contacto directo a través de la piel (por los mismos mecanismos que el *S. Aureus*) y aumenta su incidencia

el uso de catéteres centrales, la prematurez, el tiempo extendido de hospitalización y el bajo peso al nacer.¹⁶

- Hongos.- La presencia de hongos como causantes de sepsis neonatal se atribuye a periodos bastante más tardíos (7-28 días), que elevan la mortalidad a un 60% y direccionan a pensar en la labilidad del producto. La mayoría de neonatos colonizados por hongos realizan infecciones fúngicas invasivas que afectan a su intestino principalmente. Los elementos que aumentan el riesgo de una colonización fúngica involucran a factores de riesgo neonatales, ambientales y el uso de antibióticos de amplio espectro.¹⁶

Otro factor de desarrollo de sepsis tardía es la presencia de neumonía neonatal de inicio tardío, que de forma contraproducente involucran a los patógenos que colonizan el canal del parto, citados anteriormente.¹⁶

FACTORES DE RIESGO

Factores de Riesgo Maternos:

Los microorganismos pueden ascender a la cavidad amniótica por diferentes vías; vagina y el cérvix, diseminación hematológica (infección transplacentaria), siembra retrógrada por la cavidad peritoneal a través de las trompas de Falopio inoculación accidental durante los procedimientos invasivos (amniocentesis). La vía más habitual es la ascendente.^{5,7,10,16,19} Los factores que predisponen a dicha diseminación son:

- Ruptura Prematura de Membranas >18hs.- Existen datos que revelan que en gestantes en trabajo de parto pretérmino y membranas indemnes, la tasa de invasión microbiana de la cavidad amniótica es del 32%, y, por el contrario, si existe evidencia de ruptura, la tasa puede ser tan alta como del 75%.¹⁰

- Infecciones Intra-amnióticas (Corioamnionitis).- Se realiza el diagnóstico en presencia de fiebre materna, leucocitosis > 15.000 leucocitos/mm³, taquicardia materna, dolor uterino, líquido amniótico teñido o fétido y taquicardia fetal, y ocurre en 50% de los pretérminos que nacen antes de las 30 semanas. Hay una asociación establecida entre Invasión Intra-amniótica, RPM y parto pretérmino. Los factores de riesgo para corioamnionitis incluyen nuliparidad, labor de parto espontánea, partos anteriores prolongados, múltiples tactos vaginales.^{7,10,14}
- Canal vaginal colonizado por SGB o presencia de bacteriuria por SGB.- capsulares específicos de SGB.- Estos neonatos tienen una tasa estimada de tener sepsis en un 33-50% aun cuando existan membranas intactas; si no han recibido profilaxis antibiótica intraparto.¹⁰
- Infecciones de vías urinarias no curadas.- El principal patógeno de este factor es la presencia de E. Coli que coloniza las vías urinarias y no es de fácil erradicación sobre todo en madres que no cumplen el tratamiento y se vuelven resistentes a ciertos antibióticos.
- Hijo previo con infección diseminada de SGB.- este evento se encuentra posiblemente relacionado con una respuesta inmune materna pobre dada por unos bajos niveles de anticuerpos IgG contra los polisacáridos.¹⁰
- Raza negra.- Se relaciona una mayor incidencia de madres de esta raza que presentan colonización por SGB.⁷
- Edades maternas extremas
- Comorbilidades (Diabetes, HTA)
- Hábitos (Tabaquismo, Alcoholismo, Drogas)

Factores de Riesgo Fetales:

- Inmadurez del Sistema Inmune Neonatal.-Se puede dar por una disminución del paso transplacentario de IgG materna sobre todo en casos de neonatos pretérmino (inicia a las 32SG el traspaso), y/o por la inmunidad celular y humoral en los neonatos que no está completamente desarrollada en cuanto a la actividad de sus neutrófilos y monocitos y que se manifiesta con la alteración de sus funciones fagocíticas, de opsonización y quimiotaxis, también se ve afectada la síntesis de inmunoglobulinas, la actividad del complemento o la función de los linfocitos T2, todo esto por la ausencia de estimulación intrauterina que active reacciones al encontrarse el feto fisiológicamente en un medio esteril.^{8,10,11,16}
- Recién Nacido Pre término (<37SG).- La sepsis neonatal afecta a 19/1000 RNPT, las alteraciones inmunitarias están directamente relacionadas con la edad gestacional; por ende mayor riesgo de infección mientras más prematuro sea el producto. A este riesgo también se le relaciona con el peso bajo al nacer.¹⁶
- Muy Bajo Peso al nacer (<1500gr).- Generalmente asociado a la prematurez y a la restricción del crecimiento intrauterino.
- Comorbilidades.- Las más importantes que condicionan a un neonato a que progrese a desarrollar sepsis son la neumonía del RN de presentación tardía, enterocolitis necrotizante, asfixia perinatal.¹⁸
- Apgar Bajo (<7 a los 5min).- Se relaciona principalmente a la asfixia perinatal y a la dificultad respiratoria del recién nacido, características clínicas que acompañan a muchos neonatos sépticos.^{10,18}
- Sexo Masculino.- Se considera un vínculo entre la menor incidencia en neonatos femeninos y la formación de genes inmunorreguladores ligados al cromosoma X.⁹

- Gestación Múltiple.- Este factor tiene su base en el hecho de que por lo general uno de los dos neonatos producto de un embarazo gemelar tiene mayor peso, mayor resistencia inmune y mejor estado general considerando que pocos embarazos gemelares llegan a término el neonato más lábil tiene a ser sujeto de infecciones perinatales por su compromiso inmune¹¹
- Trastornos del metabolismo.- Tales como galactosemia o hipotiroidismo congénito.⁹

Factores de Riesgo Ambientales:

- Manipulación por Personal Contaminado
- Colocación de catéteres intravasculares
- Intubación endotraqueal prolongada
- Vías centrales o umbilicales
- Alimentación parenteral
- Drenajes Pleurales Fístulas de Líquido Cefalorraquídeo
- Áreas de aislamiento con otros neonatos contaminados
- Suspensión de la leche materna

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la sepsis neonatal tiene sus pilares en tres medios o vías de adquisición de los patógenos ya mencionados, la vía transplacentaria, la vía hematológica o el contacto directo con la piel y mucosas del neonato, estas vías establecen un inicio del proceso fisiopatológico que puede desencadenarse tanto in útero como posterior al parto.¹⁰

La forma más común de infección hace referencia a la vía ascendente, en casos de madres embarazadas con factores de riesgo el proceso inicia con cambios en la flora microbiana vaginal y cervical o la presencia de organismos patógenos en el cérvix, al cambiar la flora y el pH normal algunos microorganismos ascienden a la cavidad intrauterina con mayor facilidad y se alojan en la decidua, los patógenos avanzan a través de la decidua a los vasos fetales pudiendo llegar a la cavidad amniótica y provocando infección intra-amniótica. En la cavidad amniótica la bacteria puede acceder al feto por diferentes puertas de entrada como es la aspiración de líquido amniótico o el contacto con piel y mucosas pierden su revestimiento protector y son susceptibles al paso del patógeno al momento del parto, también pueden causar invasión e inflamación del cordón umbilical (fusinitis) desencadenando así una respuesta inflamatoria endotelial.^{14,16}

El desarrollo del sistema inmunitario ocurre dentro de los primeros cinco años de vida, puesto que al momento del nacimiento es prácticamente vulnerable, la mayor fragilidad del sistema inmune neonatal radica en la lasitud de las barreras naturales y el compromiso del sistema inmune en los neonatos, es uno de los factores claves por los que el riesgo de desarrollar sepsis neonatal en el RNT y en el neonato prematuro aumenta y conllevan al producto en muchos casos a desarrollar un shock, un fallo multiorgánico y a la muerte del RN.^{11,13,17} Así mismo en la etapa neonatal de un recién nacido a término tan solo se ha completado el 50% del desarrollo del Complemento (C3), por lo que el neonato pretérmino es un claro paciente inmunocomprometido.¹¹

Las bases de la sepsis en el neonato se asientan en la escasa transferencia placentaria materna de IgG al feto, la disminución de IgA secretora tanto en los pulmones como en el sistema gastrointestinal, la baja actividad de la vía alterna del complemento (C3), una deficiencia en la opsonización de los gérmenes con

cápsula polisacárida y el rápido agotamiento de los depósitos de neutrófilos maduros medulares cuando hay exposición a una infección (asociada a menor capacidad de adherencia, fagocitosis y quimiotaxis) en conjunto a una baja producción de los mismos; además, de barreras físicas naturales inmaduras, especialmente piel, cordón umbilical, pulmón e intestino.¹¹

La primera respuesta que genera el neonato ante un medio infeccioso se da a través del sistema inmune innato con el reconocimiento específico de los componentes bacterianos (lipopolisacáridos, glicolípidos, superantígenos, flagelina y DNA bacteriano, entre otros), que generan una rápida respuesta inmune por medio patrones de reconocimiento molecular asociados a patógenos (PAMPs en inglés), estos patrones reciben la información de receptores (TLR, NLR, RLR) que activan la producción de citoquinas; estas citoquinas son pequeñas moléculas glicoprotéicas y protéicas cuya función es la de transmisión de señales y adhesión a receptores específicos que provocan en las células diana modificaciones que llevan a la síntesis y liberación de factores secundarios: proinflamatorios. Con la activación del sistema fagocítico mononuclear, se liberan las principales citoquinas proinflamatorias en el neonato que son TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, los interferones, la acción específica en receptores p55 y p75, FEC, La liberación de IL1 estimula la contracción de la fibra miometrial por la medio de uterotoninas, prostaglandinas, oxitocina, factor activador de plaquetas y endotelina 1, que se activan por acción exotoxinas de la bacterias GRAM +(que son los patógenos más comunes, endotoxinas en el caso de GRAM -), que al generar isquemia e hipoxia uterinas provocan la presencia de metaloproteinas (MMP2, MMP9), factor inhibidor tisular de MMP, mas niveles de IL6, IL8, FNT α y PE2, que disminuyen la expresión de los receptores de progesterona y desencadenan el trabajo de parto, cumpliendo así la primera parte de la escala fisiopatológica del SRIF.^{11,13,17}

La activación leucocitaria es la segunda parte del SRIF que lleva a la agregación de leucocitos en la microcirculación donde las células endoteliales, expuestas a factores humorales y leucocitarios, también se activan y comienzan a expresar diversas moléculas de adhesión y receptores en su superficie que benefician la diapédesis leucocitaria a los tejidos injuriados todo esto mientras aumenta la liberación de los factores proinflamatorios antes mencionados a los que se suman la síntesis y producción de tromboxanos, FAP y proteasas. Las células endoteliales activadas y el incremento de citoquinas activan la cascada de la coagulación provocando fenómenos trombóticos y antifibrinolíticos propios o característicos de los pacientes con sepsis.¹⁷

Cuando esta cadena de respuestas inmunológicas se activa de forma agresiva no solo existe un requerimiento excesivo de leucocitos que no abastece para el potencial de producción que genera un neonato sino que también se genera un daño endotelial con posterior CID, falla multiorgánica y posible muerte neonatal; fisiológicamente el neonato está preparado para prevenir generando a su vez una reacción compensatoria que activa su sistema inmune a favor del perfil antiinflamatorio en el que intervienen citoquinas como las IL-4, IL-10, IL-11, receptores solubles y antagonistas de receptores. Cuando esta homeostasis no se consigue el neonato se expone a complicaciones severas como un estado de shock profundo que se acompaña de un aumento de la mortalidad.¹⁷

El predominio de la antiinflamación, lleva al neonato luego de los primeros días de la sepsis a un estado de anergia o “parálisis inmunológica” en el que el RN no es apto para combatir por sí solo el proceso infeccioso y por lo general es aquí donde se le añaden más patógenos a su cuadro por sobreinfección (micosis).¹⁷

En los casos de neonatos con shock séptico se pueden ver que aunque se aumenten los valores de PO₂ los valores de VO₂ (que ayudan a medir el consumo de oxígeno) persisten bajos, avalando así la hipótesis de la existencia de una disociación o shunt en el transporte de oxígenos a los tejidos mediados por una triada fisiopatológica que comprende:

1. Falla macrocirculatoria
2. Falla microcirculatoria
3. Falla mitocondrial o hipoxia citopática

Esta triada se produce como efecto de la respuesta inmune sobre todo la acción del factor de necrosis tumoral alfa, el óxido nítrico y sus metabolitos.¹⁷

El aporte inadecuado de oxígeno ocasiona hipoxia tisular, mientras que la utilización alterada de éste por los medios que ya mencionados lleva a disoxia tisular. Ambos mecanismos generan una reducción en la producción de ATP intracelular, provocando no sólo disfunción celular de órganos específicos, sino que también pérdida en la integridad celular haciendo que los sistemas pierdan de un momento para otro su homeostasis y capacidad de recuperación llegando así a una falla multiorgánica y a la muerte neonatal.¹⁷

DIAGNÓSTICO

Clínico

Es necesario establecer los parámetros anteriormente mencionados (sepsis confirmada, probable, posible, descartada) para el diagnóstico de esta patología puesto que la clínica en si es muy subjetiva e inespecífica, incluso hasta el punto de relacionarse con procesos no infecciosos en absoluto.⁷ En su gran mayoría los neonatos sépticos (90%) existen datos clínicos dentro de las primeras 48h y un porcentaje similar (85%) dentro de las primeras 24hs. En los

casos en los que esta condición no se cumple la sospecha diagnóstica debe basarse en los factores de riesgo a los que está asociado.^{8,10}

Entre los signos clínicos más frecuentes de aparición precoz se encuentran las distermias, la dificultad respiratoria, ictericia, inapetencia, vómitos, distensión abdominal, apneas, letargias, taquicardias persistentes, taquipneas, quejidos, aleteo, retracciones, acrocianosis, fontanela tensa, sangrados; entre otros. Como signos clínicos tardíos se acentúa todo lo demás, más la presencia pulsos débiles, llenado capilar lento, palidez, cianosis generalizada, moteado (aspecto "séptico"), hepatoesplenomegalia, púrpura, hemorragias, ictericia a bilirrubina mixta.^{8,16,18}

Pruebas de Laboratorio

Hemograma

Se aconseja tomar la muestra de 4-6hs posteriores al nacimiento, en caso de dudosos resultados se exige la repetición de la muestra. En presencia de 2 o más de estos valores alterados es indicativo de hemocultivo y el inicio de antibioterapia empírica.¹⁶

- Leucopenia $< 5000/\text{mm}^3$ o leucocitosis $> 34.000/\text{mm}^3$.
- Neutropenia: Neutrófilos $< 1750 \times \text{mm}^3$.
- Índice séptico: $I/T > 0.2$ (Relación PMN inmaduros/PMNtotales).
- Células inmaduras $> 5\%$ del total de células blancas.
- Trombocitopenia: plaquetas $< 100.000 \times \text{mm}^3$.
- Granulaciones tóxicas y vacuolización de neutrófilos.

Reactantes de Fase Aguda

Son proteínas sintetizadas como parte de una respuesta inflamatoria inmediata producto de una injuria tisular generada por la infección, estas proteínas son útiles para monitorizar la presencia de inflamación, infección y la respuesta al

tratamiento, por lo general van arraigados a una minuciosa exploración clínica para orientar el origen de su activación.¹⁸

- Proteína C Reactiva.- Para que sea positivo debe tener valores $>10\text{ml/dl}$. Cuenta con una especificidad del 95%, es un marcador de tardío de infección, en la primeras horas es usual que salga en valores normales, puesto que su secreción inicia de 4-6hs posteriores al estímulo, y alcanza su gradiente máximo a las 36-48hs con una vida media de 19hs sin embargo se puede repetir a las 12 y/o 24hs. Su sensibilidad en el diagnóstico de sepsis en niños de bajo peso es baja posteriores al inicio de la clínica para mejorar su sensibilidad. Este marcador se relaciona con la IL-8. Con dos datos negativos tomados en un rango de 24hs se descarta la infección por lo que disminuye el uso de ATBT hasta en un 73% y ayudan a la toma de decisiones sobre la suspensión de la ATBT^{16,18}
- Procalcitonina.- En individuos sanos se detectan valores $<0,1\text{ ng/ml}$, a partir de $>0,5\text{ng/ml}$ determinan valores de sepsis y en casos de infección severa se pueden encontrar valores de hasta 1000ng/ml . Fisiológicamente se eleva durante las primeras 48hs postnatales, por ende existe una tabla de valores normales de acuerdo a las horas de vida del neonato dentro de este periodo. Pueden medirse sus valores después de 4h de nacido el producto ya que a las 3hs posteriores a la exposición ya se elevan sus cifras, su producción durante la infección es inducida por el $\text{FNT}\alpha$ y IL-2. Por el tiempo de elevación post exposición la PTC es el factor predictor predictivo positivo en la sepsis, tanto de infección como de mortalidad. La sepsis de origen viral no eleva PCT.
- Velocidad de Sedimentación Globular.- Tiene un pobre valor predictivo, se usa mas para monitorizar la adhesión al tratamiento y en casos de sepsis por comorbilidades de larga data.
- Citoquinas ($\text{FNT}\alpha$, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10).- Son todos aquellos marcadores que se liberan como resultado del SRIF. En casos de sepsis severa se ha correlacionado a la IL-6 y la IL-8.

Hemocultivo

Es el gold standart en el diagnóstico de sepsis. Previa la dosificación terapéutica para instaurar los antibióticos empíricos. La sensibilidad de esta prueba depende de la cantidad de muestra sanguínea tomada, con 1ml la sensibilidad es de 30 a 40%, mientras que con una muestra de 3ml se obtiene hasta un 80% de sensibilidad. Esto no es probable en la práctica médica, no solo por la cantidad tan escasa de volumen circulante neonatal sino también porque la mayor parte de los niños sépticos se encuentran lábiles y comprometidos hemodinámicamente. Para evitar la sospecha de bacteremia asociada a catéter o la contaminación de la muestra se debe tomar siempre dos muestras de sitios periféricos distintos (*Staphylococcus Epidermidis*), en muchos casos la clínica de sepsis asociada a la presencia de catéteres venosos o vías central podría ser un indicativo de una posible bacteremia de tipo nosocomial.¹⁸

Si bien el hemocultivo es la prueba que confirma el diagnóstico de sepsis solo un 30% de las muestras salen positivas en los neonatos, por factores como antibióticos previos, antibióticos en la madre, cantidad de muestra insuficiente o el mal procesamiento de la misma.¹⁶

Punción Lumbar

Debe ser realizada en niños con sepsis clínica grave típica de meningitis de inicio tardío o temprano y bacteremia documentada.^{18,16}

Urocultivo

En neonatos de menos de 72 horas de vida tiene baja sensibilidad (<0,5% en <24 horas) por lo que es mandatorio realizarlo siempre en casos de sepsis tardías en las que el neonato estuvo expuesto a sondajes vesicales de varios días o punción suprapúbica. No es indicativo de toma de muestra en neonatos

el uso de funda recolectora. Las infecciones urinarias positivas para *Candida* spp se establecen en un 42% de las infecciones de vías urinarias nosocomiales, secundarias en el 52% de los casos a candidemias.^{16,18}

Cultivos Superficiales

Tienen un mal valor predictivo positivo (frotis de superficie ótico, conjuntival, nasal, umbilical, faríngeo): deben recogerse antes de iniciar ATB y saber que cuando son positivos sólo indican colonización y podrían orientar la etiología de sepsis cuando el hemocultivo sea negativo.¹⁰

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Posee un alto valor predictivo negativo y positivo, así como una alta sensibilidad y especificidad. Los resultados de PCR antes de 18 horas de nacido podrían ayudar a descartar sepsis neonatal temprana, lo que provocaría menor uso de antibióticos y disminuiría el alojamiento hospitalario en UCIN sin embargo muy pocos salen positivos a ese momento. Actualmente, su positividad se ha incorporado en la definición de sepsis probada.¹⁶

TRATAMIENTO

El primer paso en el tratamiento de un neonato con sospecha de sepsis es la aplicación de medidas generales que abarquen, el aislamiento del neonato (alojamiento en una sala específica para el monitoreo de infecciones dentro de la UCIN), termorregulación (de ser posible ubicarlo en una termo cuna), instauración de líquidos y electrolitos según edad gestacional, peso y/o patología de base puesto que estos RN tienen tendencia a la deshidratación, Soporte nutricional enteral con LM (ideal) o parenteral solo de ser necesario, oxigenoterapia según requerimientos y mecánica ventilatoria neonatales, uso de inotrópicos en casos de sepsis severa para evitar la progresión a FMO severa.¹⁸

Para la instauración de una terapéutica precoz se deben tener en cuenta no solo los factores de riesgos a los que está expuesto el neonato sino también el perfil microbiológico específico de la UCIN del hospital en el que se encuentra ingresado, de esta manera se pueden aplicar también medidas de vigilancia y monitoreo de la evolución clínica.¹⁹

Siguiendo estos parámetros en los casos de sepsis temprana con sospecha de transmisión vertical por presencia de factores de riesgo maternos se busca cubrir los patógenos mas comunes de esta vía (S. Agalactiae, E. Coli, Enterobacterias, Klebsiella, y L.Monocytogenes) por lo que se usa una penicilina como la ampicilina (50mg/kg cada 12hs la primera semana de vida, c/8hs la segunda y tercera semana de vida) asociada a un aminoglucósido que bien podría ser la gentamicina o amikacina (monodosis diaria) como agentes de primera línea, puesto que además estos SBT tienen una acción sinérgica. La terapia empírica debe ser siempre revalorada a las 72hs para decidir si se deja el antibiótico si se lo rota o si se suspende su uso en base a la respuesta clínica, el aislamiento antimicrobiano y el perfil de sensibilidad de la UCIN.¹⁸

En casos en los que exista una alta sospecha diagnóstica de meningitis se puede rotar el antibiótico y en vez de un aminoglucósido usar cefotaxima que actúa de forma más rápida, teniendo en cuenta también el no abuso del mismo con una media de uso de 7-10días por el riesgo a resistencia y candidiasis.¹⁹

En los casos en los que por el uso de ATBT se presente enterocolitis necrotizante se debe adicionar un anaerobiocida como el Metronidazol excepto en el caso de uso de carbapenémicos o piperacilina/tazobactam que son anaerobiocidas ideales. El motivo por el cual no se recomienda el uso de cefalosporinas de 3^o generación o quinolonas es la búsqueda de no crear

resistencias bacterianas innecesarias a futuro, por ende solo se dejan estos antibióticos en caso de mala respuesta clínica o con reportes de sensibilidad específica en el reporte de hemocultivo.¹⁸

Como segunda línea se podría considerar el cambio de aminoglucósido por Piperacilina/Tazobactam si se ha descartado neuroinfección. Como tercera línea se deja el uso de los aTB de amplio espectro (ancomicina) que no han revelado cambios en la mortalidad con su uso precoz, el uso limitado de este disminuye los índices de Enterococcus vancomicina resistente y S. Epidermidis vancomicina resistente que presentan clínica bastante agresiva.^{16,18}

En presencia de Klebsiella sp y E. Coli productoras de BLEE u otros betalactamasas se debe iniciar Meropenem mas Amikacina para reducir la mortalidad actual de un 40% frente al no uso de carbapenémicos, posterior a las 72hs se reevalúa la permanencia o no del antibiótico como en cualquiera de los casos. El grupo de Serratia, Providencia, Proteus, Citrobacter, Enterobacter, Aeromonas; donde se sospecha la presencia de betalactamasas no es indicativo el uso de cefalosporinas de 3^o generación ni combinaciones con inhibidores de betalactamasas, la antibioticoterapia a usar será la misma ya mencionada (Meropenem+Amikacina).¹⁸

En el caso de sepsis nosocomiales a nivel neonatal se recomienda el uso de B-Lactamicos tipo cefalosporinas de 4^o generación(cefepime), piperacilina/tazobactam, carbapenémicos, vancomicina, aminoglucósidos todos de gran espectro en la búsqueda de controlar el riesgo a desarrollar complicaciones graves (SS, Shock, FMO, muerte) características de los patógenos de la sepsis tardía (Gram + en su mayoría).

El uso empírico de la vancomicina frente a sepsis neonatal tardía se justifica en el patógeno mas común reportado Saphylococcus Epidermidis y el resto de coagulasas negativos meticilino resistentes frecuentes colonizados en UCIN, sin embargo posterior a las 72hs si el hemocultivo es negativo se debe suspender su uso para evitar resistencias bacterianas.^{9,16}

Para sepsis micóticas bastante frecuentes en la infección nosocomial podemos usar un panel antifúngico basado en el hongo más común (Candida spp), entre estos tenemos al Fluconazol, Anfotericina y la Caspofungina. De estos según evidencia científica el Fluconazol está indicado en neonatos con bajo peso extremo <1000gr con una dosis de 306mg/kg 2 veces por semana.¹⁶

Las bases del tratamiento combinado están en cubrir un amplio rango de no solo `posibilidades diagnósticas sino también cepas bacterianas (Gram+ y Gram-), y fúngicas que pueden ser de difícil diferenciación en la práctica clínica sobre todo en neonatos muy inmunocomprometidos y con pesos bajos extremos, también se debe a la posibilidad de existencia polimicrobiana o en los casos de neonatas con sepsis tempranas comprobadas que empeoran por cuadros de sobreinfección frecuentes por su esta lábil.¹⁸

Se ha demostrado que el uso de fármacos combinados de amplio espectro reduce en cierta medida las resistencias antibióticas por el uso a menos dosis de cada uno de los ATB, y la acción sinérgica que emplean el uno sobre el otro.¹⁸

UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL HOSPITAL REGIONAL TEODORO MALDONADO CARBO

El Hospital Regional Teodoro Maldonado Carbo es una unidad de tercer nivel que cuenta con una área de cuidados neonatales que recibe a los productos de las madres gestantes que ingresan a la institución para culminar esta etapa. El equipamiento del área de neonatología tiene la capacidad de recibir no solo a los RN sin riesgo de complicaciones sino también a aquellos que requieren de monitoreo constante e instauración de medidas de rescate que son proporcionadas el servicio de cuidados intensivos neonatales, área en la que se centra nuestro estudio. El área en su totalidad se divide en cuatro ambientes bien equipados que son:

1. Área de Transición.- Lugar al que ingresan los neonatos recibidos de partos sin complicación, que no poseen ningún factores de riesgo y que no requieren de medidas invasivas; previo al paso a un alojamiento conjunto con sus madres. Este lugar cuenta con aproximadamente 6 cuneros
2. Unidad de Cuidados Intermedios.- Área designada a los neonatos que tienen ciertas complicaciones que no atañan medidas invasivas pero si monitores por al menos 24hs previas al alta. Se compone de 4 cuneros.
3. Área de Infectología.- Sitio de alojamiento de los neonatos infectados por alguna patología de base o que son diagnosticados de sepsis como es nuestra población de estudio, esta área se utiliza como sitio de aislamiento. Posee 4 termocunas de las cuales en la actualidad funcionan solo 2.
4. UCIN.- Área designada a los neonatos con riesgo de mortalidad elevada que requieren medidas de soporte invasivas y monitoreos de signos clínicos constantes. Tiene 8 termocunas.

Como parte del equipo de monitoreo de UCIN hasta el 2011 habían 9 respiradores que servían de complemento para las áreas de infectología y UCIN; sin embargo, estas se fueron deteriorando quedando hasta el 2014 solo 7, de las cuales al momento funcionan solo 4.

Dentro del personal médico del área se cuenta con cuatro guardias constituidas cada una por un Neonatólogo (a) y un Pediatra encargados del monitoreo constante de los neonatos recibidos a diario y los pacientes hospitalizados. También se cuenta con 3 médicos tratantes jefes del Área más dos tratantes coordinadores de apoyo que se encargan de la recepción de los recién nacidos y la coordinación del trabajo general, incluyendo la preparación de nutrición parenterales.

En la actualidad el Área de Neonatología del HRTMC se encuentra en remodelación de sus salas y se prevee contar con mayores equipamientos al término de ésta con al menos 20 termocunas que componga la UCIN y 10 que complementen el Área de Transición.

Frente a la sospecha de sepsis neonatal, en la UCIN HTMC se emplea como primer esquema antibiótico ampicilina más amikacina y en caso de no obtener respuesta se emplea un segundo esquema: vancomina mas meropenem, de manera empírica hasta obtener los resultados de hemocultivo y antibiograma.

Los neonatos sépticos que han sido ingresados en el área de infectología o a la unidad de cuidados intensivos y muestran mejoría clínica previa su alta pasan a monitoreo en el área de transición como medida de control.

METODOLOGÍA

MATERIALES Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio de tipo observacional descriptivo con datos obtenidos retrospectivamente que tuvo como población los RN obtenidos mediante parto o cesárea en la Unidad Materno infantil del HRTMC en el periodo de 2 años comprendido entre enero del 2013 y diciembre del 2014.

La muestra se obtuvo de la base de datos para el registro de pacientes AS400 usado en el HRTMC, seleccionando a los RN registrados con código CIE 10 compatibles Sepsis Neonatal.

Los criterios de inclusión fueron:

- RN con signos clínicos de infección más hemocultivo positivo.
- RN con signos clínicos de infección más dos exámenes de laboratorio alterados, en caso de hemocultivo negativo.
- RN con signos clínicos de infección más Proteína C reactiva, IL6, IL8 alteradas en caso de hemocultivo negativo.
- Criterios de exclusión
- RN con signos de infección en los que no se pudo probar de manera analítica el diagnóstico de sepsis neonatal.
- RN transferidos de otras unidades de salud, nacidos fuera del HTMC.

Una vez obtenida la muestra, se estratifico a los pacientes según la clasificación de sepsis clínica descrita en los apartados anteriores Tabla 1.

Los datos se obtuvieron a partir de historias clínicas y evoluciones diarias de cada paciente. Para cumplir con los criterios de inclusión se recolectaron datos analíticos en los siguientes parametros, biometría hemática: Leucocitos<4.000

$\times 10^9/L$ ó $>34000 \times 10^9/L$, Plaquetas $<10000 \times 10^9/L$, reactantes de fase aguda: Procalcitonina $>2.4 \text{ ng/dl}$ después de las primeras 48 horas de vida, hemocultivo y antibiograma; de la misma manera se obtuvieron antecedentes maternos y fetales de la muestra obtenida. Todos los datos se registraron en hojas de cálculo de plantilla Excel. Se tomó como referencia los criterios clínicos y analíticos descritos por Haque y col para la clasificación de sepsis.^{11,16,21}

Para la clasificación de tipo de sepsis según su tiempo de aparición, se tomaron en cuenta tres parámetros: clínico, analítico, y riesgo infeccioso materno tomando como punto de corte las primeras 72 horas de vida para definir sepsis temprana o tardía. En el caso de los criterios analíticos se incluyó positividad de hemocultivo. Para el tercer parámetro de *Riesgo infeccioso* se obtuvo datos de infección de vías urinarias y/o leucorreas en la madre que no recibieron tratamiento médico o que fueron tratadas pero no curadas durante el último trimestre de la gestación. También se incluyó, diagnóstico de ruptura prematura de membranas mayor a 18 horas, fiebre materna o corioamnionitis. De ser positivo el riesgo infeccioso y en concordancia con el resto de parámetros, se clasificaría como sepsis temprana.^{11,16}

En cuanto a los factores de riesgo asociados a sepsis neonatal, se consideraron las siguientes variables obstétricas y fetales. Variables obtenidas de la madre: edad de riesgo <19 años o >35 años, tipo de parto (eutócico o cesárea), riesgo infeccioso materno que comprende Infecciones de vías urinarias o leucorreas en el último trimestre del embarazo, Ruptura Prematura de Membranas >18 horas, Corioamnionitis y Trastornos Hipertensivos del embarazo. Las variables para riesgo de origen fetal fueron: género, edad gestacional medida por escala de Ballard considerando pretermino $<37 \text{ sg}$ y pretermino extremo $<32 \text{ sg}$, bajo peso al nacer $<2500 \text{ g}$ y muy bajo $<1500 \text{ g}$ y Apgar <7 en el primer minuto,

RESULTADOS

En el estudio ingresaron 163 pacientes etiquetados con códigos CIE 10 de Sepsis Neonatal entre los años 2012 al 2014 en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del HTMC. Al aplicar los criterios de inclusión se obtuvo: 34 pacientes con Sepsis Confirmada, 35 pacientes con Sepsis Clínica, correspondiendo todos a Sepsis Probable. No se obtuvo diagnóstico de Sepsis Posible. 94 pacientes se clasificaron como sepsis descartada que corresponden al 58% de la muestra. La prevalencia de sepsis neonatal clínica y confirmada fue del 42%. Gráfico 1

A partir de la muestra obtenida (69 casos) se clasificó sepsis según su tipo en temprana o tardía. Obteniéndose 28 pacientes con sepsis temprana y 41 pacientes con sepsis tardía. Gráfico 2

De los pacientes con sepsis confirmada o clínica, 37% (n 25) pertenecieron al género femenino y 68% (n 43) fueron varones. La edad promedio fue de 33.26 ± 4.52 sg, con un intervalo entre 32.14 y 34.39 sg, siendo la edad máxima 42 sg y edad mínima 20 sg. La moda fue 32 sg. 20 neonatos (29%) tuvieron Apgar menor a 7 en el primer minuto. En cuanto los factores de riesgo fetales, la condición de pretérmino extremo <32 sg es el único factor que resulto con riesgo significativo para sepsis tardía ($p= 0,017$; $X^2=5.69$; IC 95%). Tabla 2.

Como dato adicional se obtuvo que las comorbilidades mayormente asociadas a sepsis neonatal en este estudio fueron: Neumonía con una prevalencia del 8%, enterocolitis necrotizante 16% y 71% de los neonatos sépticos presentaron dificultad respiratoria.

En lo que corresponde a antecedentes obstétricos, 83% (n 53) de los neonatos fueron obtenidos por cesárea, mientras que 17% (n 11) fueron productos de parto eutócico, 31% (n 18) de las madres tuvieron edad de riesgo, se obtuvo una edad materna media de $29.07 \pm 6,7$ años, con un intervalo entre 27 y 30

años; la edad mínima fue de 15 años mientras que la edad máxima fue de 43 años, la moda fue 31 años. De la muestra estudiada 69% (n44) de los RN tuvieron riesgo infeccioso materno. 27% (n17) de las madres fueron diagnosticadas Ruptura Prematura de membranas >18 horas, 24% (n16) presentaron trastornos hipertensivos del embarazo y 5% (n 3) corioamnionitis, Corioamnionitis fue el único factor obstétrico que presentó valor de riesgo estadísticamente significativo para sepsis temprana. ($p= 0,041$; $X^2=0,15$;IC 95%). Tabla 2

De los 69 pacientes con sepsis neonatal incluidos en el estudio; en 53 pacientes (75,7%) se aisló algún microorganismo (bacteria u hongo) en las muestras de sangre, 12 pacientes tuvieron hemocultivo negativo y a 3 pacientes no se les realizó este examen. Del total de las muestras cultivadas positivas para microorganismos (53), se aisló un microorganismo en 37 cultivos (70%), Múltiples microorganismos se aislaron en 16 muestras (30%).

De los hemocultivos se aislaron distintos microorganismos: Estafilococo epidermidis (n: 26), Candidasp (n:11), Estafilococo haemolyticus (n: 10), Enterobacter cloacae (n: 5), Estafilococo hominis (n: 4), klebsiella pneumoniae (n: 4), Estafilococo aureus (n: 4), Burkholderiacepacia (n: 3), Stenotrophomonas maltophilia (n: 2), Acinetobacter baumannii/haemolyticus (n: 2), Estafilococo lugdunensis (n:2) Escherichia Coli (n: 1), Estafilococo saprophyticus (n:1), Estafilococo warneri (n:1), Streptococo agalactiae (n: 1). Tabla 3 - Gráfico 3.

Del total de microorganismos aislados se observó que los más frecuentes fueron los Estafilococos coagulasa negativos que representan el 54% de los hemocultivos realizados, predominó el Estafilococo epidermidis. Se analizó la susceptibilidad antibiótica de los mismos encontrándose lo siguiente. Tabla 4

En el año 2014 se tuvo un total de 2172 nacimientos en la Unidad materno infantil del HRTMC. La prevalencia de sepsis neonatal fue de 1.56 por cada 100 recién nacidos para el periodo 2014. La tasa de mortalidad específica para esta enfermedad fue de 3,22 por cada 1000 recién nacidos. Como limitante para este estudio, no se contó con datos estadísticos de nacimientos y defunciones del año 2013 por lo que los datos epidemiológicos corresponden solo al periodo 2014.

De los 69 casos de sepsis neonatal confirmada o probable, fallecieron 15 pacientes; lo que refleja una letalidad del 27.73% en el periodo de 2 años 2013 - 2014 por esta causa.

DISCUSIÓN

Como limitantes del estudio se obtuvo una muestra de pacientes poca numerosa, ya que al aplicar los criterios clínicos de sepsis neonatal no se pudo comprobar el diagnóstico en el 58% (n 94) de los casos con sospecha de sepsis en el periodo de dos años (2013-2014)

Definir sepsis en la práctica clínica resulta un desafío, los signos clínicos de sepsis neonatal pueden superponerse a los de otras patologías comunes en RN pre término, población que tiene mayor riesgo de padecer esta patología y que fue prevalente (76% de la muestra) en la investigación presentada. Entidades clínicas como asfixia perinatal, dificultad respiratoria, malformaciones congénitas cardíacas, entre otras pueden cursar con descompensación hemodinámica desde el nacimiento haciendo difícil discernir un diagnóstico concreto de sepsis neonatal en primera instancia.^{20,28}

Los métodos diagnósticos aportan poco para determinar sepsis de manera confiable, en la UCIN estudiada se recolecta no más de 1ml de muestra

sanguínea para hemocultivo, lo que resta sensibilidad a la prueba reduciéndose a un 30-40%. Por tanto un porcentaje de pacientes pueden ser excluidos erróneamente del diagnóstico.^{11,16,20} Es por eso que decidimos aplicar los conceptos de sepsis clínica para esta investigación.^{16,20,21} Incluyendo a los neonatos que a pesar de tener hemocultivo negativo para algún microorganismo tenían signos clínicos de sepsis y otros exámenes de laboratorio que sustentaran esta teoría. En la clasificación de sepsis clínica usada no se obtuvo ningún paciente con sepsis posible ya que para cumplir con el criterio se requieren los valores de PCR, análisis que si bien es solicitado por los médicos de la UCIN HRTMC, no siempre se cuenta con los insumos para realizarlo.

De la muestra estudiada se obtuvo que el tipo de sepsis tardía es predominante sobre el tipo precoz, 59% frente al 41% de tipo temprana. Sin embargo la diferencia no es alta.

Hasta el año 2002 dada la alta prevalencia de sepsis temprana por *Stafilococo Agalactiae* (SGB) las guías clínicas publicadas por la CDC de Atlanta en acuerdo con la Academia Americana de Pediatría (AAP) y Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) promovieron el uso de profilaxis antimicrobiana en las gestantes con cultivo positivo para SGB a las 35 a 37 semanas de gestación y en madres con factores de riesgo de infección para este microorganismo. Entre los antibióticos sugeridos figuran: penicilina, clindamicina, eritromicina y ampicilina. Estas recomendaciones son reiteradas por el Ministerio de Salud Pública Ecuatoriana en la guía clínica para sepsis neonatal del año 2014.^{24,33}

La campaña tuvo éxito a nivel mundial con una reducción del 31% de sepsis neonatal por SGB en un año.³³ A partir de ello surgen estudios en los que se trata de evaluar el efecto de las estrategias para prevenir sepsis temprana por SGB, en el desarrollo de sepsis tardía grave, en el 2005 Glasgow y col

realizaron una investigación de casos y controles donde se demuestra que los RN que desarrollaron sepsis tardía grave estuvieron mayormente expuestos a antibióticoterapia intraparto que los casos que no presentaron sepsis, esta relación fue más significativa cuando los antibióticos empleados fueron de amplio espectro, demostrando en la población de pacientes infectados mayor resistencia a ampicilina.²⁵

La sobrevida para RN pretérmino ha aumentado en los últimos años, sin embargo por la inmadurez de su sistema inmunológico y el requerimiento de técnicas invasivas de soporte se convierten en una población altamente susceptible al desarrollo de sepsis neonatal tardía.^{11,16,30}

Por esta y demás premisas explicadas se tiene actualmente una mayor prevalencia e incidencia de sepsis tardía a nivel mundial, en un estudio de México en el 2014 Lona Reyes y colaboradores analizaron 233 casos de los cuales el 70% tuvieron sepsis tardía.²⁹ En el mismo año se publica un estudio en "The Journal of Pediatrics" que recogió 452 episodios de sepsis en el periodo 2004 al 2013 en el que 90% de los casos fueron de presentación tardía. Tomando ambos como punto de corte para la clasificación 72 horas de vida.²² Para citar una fuente sociodemográficamente más similar a nuestra población escogimos los datos de Perú (2013) en el que se reportan que 30.8% de los casos presentaron sepsis precoz, y 69,2% presentaron sepsis tardía.²³ Con la presente investigación se establece que la población de RN con sepsis en la UCIN HTMC tiene similar epidemiología.

En lo que respecta a la microbiología, en otras investigaciones similares a la nuestra se excluyeron los pacientes con hemocultivo positivo para *S. aureus* por considerarse muestras contaminadas, ya que se trata de microorganismos saprofitos de la piel. Excluir estos pacientes puede alterar los resultados al momento de medir la frecuencia de los microorganismos aislados. Es por ello que para el presente estudio se tomó las recomendaciones descritas

por, Zea y Turin para la confirmación del diagnóstico de sepsis por SNC, pero adaptadas a la realidad de la UCIN estudiada. Decidimos respaldar la confirmación de sepsis por SCN con los valores de leucocitos, plaquetas y PCT en los rangos antes descritos y de concordar con estos parámetros la muestra fue clasificada como sepsis probable.^{20,21,27}

En este trabajo encontró que los Estafilococos coagulasa negativos, a la cabeza *S. epidermidis* fueron los más prevalentes, seguidos por *Cándidaspp* (14,3%), *S. aureus* (5,2%), *Enterobactercloacae* (5,2%) y *Klebsiella pneumoniae* (5.2%).

La prevalencia de *S. Epidermidis* obtenida sostiene nuestra hipótesis planteada y es similar a lo que se obtuvo en las siguientes investigaciones realizadas anteriormente, a continuación se indica diferentes autores, el origen de la población, año y porcentaje de prevalencia para *S. Epidermidis*: Bizarro y colaboradores (USA, 2014) 31%, SanchezGuzman y col (Mexico, 2011) 51,4%, Tapia y colaboradores (Chile, 2007) 49%. Gonzales e Iris (Peru,2013) 41%. Genes y col (Paraguay, 2013) 56.1%.^{22,23,30,34,35}

De los resultados obtenidos llama la atención que los microorganismos más prevalentes después de SCN, fueron hongos. Gonzales y Spearman indican que la infección por *Cándida* ocupa el tercer lugar en frecuencia en la etiología de sepsis tardía en RN pre término, siendo la más común *Cándida albicans*.¹¹ Las cepas de *Cándida* colonizan principalmente objetos inanimados, como el equipo médico utilizado en las unidades de cuidados intensivos. La prematuridad, el uso de técnicas invasivas como catéter central, vía umbilical, nutrición parenteral, ventilación mecánica y además el uso de antibioticoterapia de amplio espectro generan infecciones por microorganismos oportunistas como los hongos. Las infecciones fúngicas tienen una morbi-mortalidad del 20 al 40%.¹⁶ Este tipo de infección se relaciona también con estancia hospitalaria prolongada, por lo que algunos estudios sugieren el uso de fluconazol profiláctico en RN de muy bajo peso (<1000 g) durante las 6 primeras semanas

de vida si es que la unidad de cuidados en cuestión tiene altas tasas de infección fúngica (nivel de evidencia AI); como es el caso de la UCIN estudiada.⁴

Llama la atención la alta prevalencia de *S. Epidermidis* no solo en sepsis tardía sino también para sepsis temprana, lo que contradice la epidemiología descrita clásicamente por la literatura médica en la que los microorganismos esperados en sepsis de inicio precoz son SGB y Gram negativos entéricos como *Escherichia Coli*, que comúnmente colonizan el tracto genital femenino. Lona Reyes y col indican que en países desarrollados la primera causa de sepsis temprana es *S. Agalactiae*, y *Enterococos* en países en vías de desarrollo.²⁹ Sin embargo es notable la baja prevalencia encontrada de bacterias colonizadoras del canal del parto como agentes causales de sepsis precoz en esta investigación, *E. Coli* y *S. Agalactiae* solo se presentaron en 2 de los casos del presente estudio. Un estudio de 116 casos realizado en China encontró similar prevalencia de SCN tanto en sepsis tardía como en sepsis temprana.³² Población que a pesar de ser demográficamente muy distinta a la nuestra coincide con los resultados obtenidos en nuestra investigación. Shane y colaboradores en el 2014 indica que dado el impacto de las campañas mencionadas sobre profilaxis antibiótica y la disminución de sepsis neonatal por *S. Agalactiae* la sepsis temprana tiene ahora como principales agentes causales otros patógenos gram negativos como: *Klebsiella Pneumoniae*, *EnterobacterCloacae*, *Acinetobacter* y *Streptomonamaltophila*. Premisa que se cumple en nuestro estudio.⁴

Creemos que la baja prevalencia de *E. Coli* y *S. Agalactiae* se debe al uso de antibióticos profilácticos estandarizado en la UCIN HTMC en el que se instaura como primer esquema ampicilina más un aminoglucósido en caso de riesgo infeccioso materno determinado por anamnesis a la gestante antes del parto. Si bien la guía para la prevención de este tipo de infecciones publicada por la CDC

sugiere primero la obtención de cultivo positivo en la gestante para instaurar tratamiento antibiótico, en esta casa de salud no se lo ordena. El uso estandarizado de cultivo para toda gestante con riesgo infecciosos resulta poco beneficioso desde el punto de vista económico y ajustándose a la realidad actual de nuestro medio. Sospechamos también que la baja prevalencia de parto en la población estudiada disminuye aun más el riesgo de infección por *S. Agalactiae* y *E. Coli*, ya que los RN evitan su paso por el canal del parto al ser obtenidos por cesárea que tuvo una prevalencia del 83%. Además la prevalencia de infecciones ascendentes prenatales es baja en la muestra obtenida ya que solo el 5% de las gestantes presentaron corioamnionitis y 27% RPM.

En el presente trabajo se obtuvo, en cuanto a los fármacos usados ante la sospecha sepsis temprana en la UCIN HRTMC, 100% de los enterococos aislados fueron resistentes para ampicilina, y del 75 a 100% de estos patógenos fueron resistentes para gentamicina. Los mismos valores se reportaron en SNC. Frente a amikacina en cambio los enterococos aislados presentaron en el 40 a 75% resistencia a amikacina.

En cuanto a los antibiogramas para fármacos usados en sospecha de sepsis tardía, de las cepas de SNC y *S. aureus* aisladas >90% presentan resistencia para oxacilina. En contraste el 100% de estos microorganismos presentan sensibilidad para vancomicina y linezolid.

Con respecto a los carbapenemicos, se obtuvieron resultados variables, el 100% de las cepas de *enterobacter cloacae* presento sensibilidad para meropenem, sin embargo y de manera alarmante el 75% de cepas de *Klebsiella pneumoniae* obtenidas presentan resistencia a este fármaco, iguales resultados se obtienen para imipenem, ticarcilina y piperacilina. Lo que refleja una emergente población de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas (KPC).

CONCLUSIÓN

Dado que *S. Epidermidis* fue el patógeno prevalente en sepsis neonatal temprana y tardía, concluimos que la microbiología esperada en sepsis temprana se ve alterada por el uso profiláctico de antibióticos frente al riesgo de infección materna y a la baja prevalencia de parto en la población estudiada. El control de los factores de riesgo obstétricos reduce la incidencia y probablemente el costo institucional de sepsis neonatal por esta causa, sin embargo surgen de manera concomitante las infecciones por microorganismos nosocomiales, sobretodo el RN pre término.

Los datos encontrados en este estudio concuerdan con la epidemiología descrita a nivel mundial, la incidencia de sepsis por estafilococos coagulasa negativos es creciente. Frente a esto es vital el cumplimiento estricto de los protocolos de higiene y seguridad del personal e insumos médicos para evitar la colonización por estos patógenos, algunos artículos recomiendan también la adición de vancomicina a la formulas nutricionales parenterales utilizadas rutinariamente, profilaxis antibiótica antes y después de la colocación de un catéter central, y hasta el uso de vías centrales recubiertas por antibióticos.²⁷

De los casos con sospecha de sepsis en la UCIN HRTMC, en menos de la mitad se pudo confirmar este diagnóstico, lo que refleja que el 58% de los neonatos fueron tratados con antibioticoterapia de amplio espectro sin presentar sepsis neonatal de manera probada. El tratamiento antibiótico empírico se sustenta en la microbiología y patrones de sensibilidad y resistencia de cada unidad de cuidados intensivos. En contraste, el uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro aumenta los niveles de resistencia antibiótica, incrementa el riesgo de infecciones por patógenos oportunistas como los hongos y genera una creciente población de bacterias multidrogo resistentes y por tanto aumenta la mortalidad. Es por ello que recomendamos el uso mesurado de estos tratamientos ante la sospecha de sepsis neonatal.

BIBLIOGRAFIA

1. You Danzhen, Hug Lucia, Yao Chen. Levels & Trends in Child Mortality, Estimates Developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation by UNICEF; 2014, 11-17.
2. Usiña J, Carrera S. Anuario de Estadísticas Vitales: Nacimientos y Defunciones. *Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC)* 2013.182-187.
3. OzaShefali, Lawn Joy E, Hogan Daniel R, Mathers Colin & Cousens Simon. Neonatal Cause of Death Estimates for the Early and Late Neonatal Periods for 194 countries: 2000-2013. *Department of Health Statistics and Information Systems, World Health Organization*, 2014.
4. Shane Al¹, Stoll Bj. Neonatal Sepsis: Progress Towards Improved Outcomes; *The British Infection Association; Elsevier*, 2013.
5. Villanueva García D, Pérez Robles V, Ramírez Rivera A. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de Sepsis y Choque Séptico del Recién Nacido en el Segundo y Tercer Nivel de Atención. México. CEDECEC; 2012.
6. Centro Nacional de Investigación de Evidencia y Tecnologías en Salud. *Guía de Práctica Clínica Recién Nacido: sepsis Neonatal Temprana*. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Guía No. 6; Bogotá 2013.
7. Polin Richard, MD and the COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Management of Neonates with Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *American Academy of Pediatrics*; 2012.
8. Fernández Colomer B, Coto Cotallo D, Ramos Aparicio A, Ibañez Fernández A. Sepsis del recién nacido. *Asociación Española de Pediatría*; 2008.
9. Instituto Nacional de Salud. Guías Clínicas del Departamento de Neonatología. *Hospital Infantil de México "Federico Gomez"*; 2011.
10. Gaitán Sanchez C, MD, Camacho Moreno G, MD. Sepsis Neonatal. *Precop*; Vol 13 N°2; 2012

11. Camacho Gonzalez A, MD, MSc, Spearman W, MD, Stoll Barbara, MD. Neonatal Infectious Diseases: Evaluation of Neonatal Sepsis. *Division of Pediatric Infectious Diseases Pediatr Clin N Am*. Elsevier; 2013
12. Gratacos E, Gomez R, Nicolaides K, Romero, Cabero L; MEDICINA FETAL, Síndrome de Respuesta Inflamatoria Neonatal, Ed Panamericana. 2008; 555-557.
13. Cano F, Díaz A, Aedo S. Síndrome de Respuesta Inflamatoria Fetal. *Revista Obstétrica y Ginecológica Hosp Santiago Oriente*. Vol 7 (1); 2012.
14. Arreaza-Graterol M, MD, Rojas Barrera, MD, Molina-Giraldo, MD, MSc. Síndrome de Respuesta Inflamatoria Fetal (FIRS): Adaptación Cardiovascular. *Revista Colombiana de Ginecología y Obstetricia*. Vol 62 N°1; 2011
15. Rincón Ricote I, Magdaleno Dans F, Sancha Naranjo M, Omeñaca teres F, Gonzalez Gonzalez. Corioamnionitis Histológica y Morbimortalidad Neonatal: Aproximación al Síndrome de Respuesta Inflamatoria Fetal. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología* Vol 75 N°3; 2010.
16. Coronel W, Pérez C, Guerrero C, Bustamante H. Sepsis Neonatal. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría*. Vol 23 N°90; 2009.
17. Donoso A, Arriaga D, Cruces P, Díaz F. Shock Séptico en Pediatría Enfoque en el Diagnóstico y Tratamiento. *Revista Chilena de Pediatría*. Vol 84 N°5; 2013
18. Galvis Díaz E. Guía Clínica Latinoamericana de Cuidados Neonatales: Diagnóstico de infección en el recién nacido. *Curso Latinoamericano de Cuidados Neonatales*; 2009.
19. Serrano Martínez S, Uberos J. Protocolos de Manejo de la Sepsis Neonatal. *Hospital Clínico San Cecilio*. Granada; 2013
20. Zea A, Turin C. Unificar los Criterios de Sepsis Neonatal Tardía: Propuesta de un Algoritmo de Vigilancia Diagnóstica; *Revista Peruana de Medicina*

21. Haque, Khalid N. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatric Critical Care Medicine*. Volume 6 - Issue 3; May 2005, 45-49.
22. Matthew J. Bizzarro, Veronika Shabanova y col. Neonatal Sepsis 2004-2013: The Rise and Fall of Coagulase-Negative Staphylococci. *The Journal of pediatrics*. 166(5):1193-9; May 2015
23. González Saravia, Iris Liliana. Agentes etiológicos de sepsis neonatal bacteriana y patrón de sensibilidad antimicrobiana en el servicio de neonatología del Hospital IV Víctor Lazarte Echegaray 2007 - 2012. Perú, 2013.
24. Committee Opinion No. 485. Prevention of Early-Onset Group B Streptococcal Disease in Newborns. *American College of Obstetricians and Gynecologists*. 117:1019-27; 2011
25. Glasgow TS1, Young PC, Wallin J, Kwok C, Stoddard G, Firth S, Samore M, Byington CL. Association of intrapartum antibiotic exposure and late-onset serious bacterial infections in infants. *Pediatrics*. 116(3):696-702; Sep 2005
26. González Chica D, San Miguel Casanova G. Estudio bacteriológico de sepsis neonatal temprana en el hospital ginecoobstétrico Enrique C. Sotomayor. *Revista "Medicina". Ecuador*. Vol. 8 N°2; 2002
27. Marchant E, Boyce G, Sadarangani M, Lavoie P. Neonatal Sepsis due to Coagulase-Negative Staphylococci. Hindawi Publishing Corporation: *Clinical and Developmental Immunology* Volume. 2013.
28. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, and the Members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric Critic Care Med* Vol. 6, No. 1; 2005

29. Lona J, Verdug M, Pérez R, Pérez J, Ascencio E, Benítez E. Etiología y patrones de resistencia antimicrobiana en sepsis neonatal temprana y tardía, en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal. *Arch Argent Pediatr.* 113(4):317-323; 2015
30. Tapia J, Reichhard Cristina., Saldías Isabel., Abarzúa Fernand, Pérez A. Eugenia, González M. Álvaro, Gederlini G. Alessandra. Sepsis neonatal en la era de profilaxis antimicrobiana prenatal. *Revista Chilena de Infectología.* 24(2):111-116; 2007.
31. Reyna Figueroa Jesus. Dr. Ortiz Ibarra Federico. Dra. Navarro Godinez Sujey. Dra. Perez Antonio Beatriz. Recién nacidos pretérmino con sepsis nosocomial: comparación de dos consensos y una escala clínica, utilizados en la identificación de sepsis mediante un estudio de evaluación de pruebas diagnósticas. *Rev de Enf Infecciosas en Ped.* Vol. XXII Núm. 85; 2008.
32. Zhiling Li, Zhijun Xiao, Zhiping Li, Qiao Zhong, Ye Zhang, Feng Xu. 116 cases of neonatal early-onset or late-onset sepsis: A single center retrospective analysis on pathogenic bacteria species distribution and antimicrobial susceptibility. *Int Journal Clinic Experience Med.* 6(8):693-699 2013; 2013
33. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Sepsis Neonatal, Guía de Práctica clínica. Quito, 2014
34. Cultivos positivos y su relación con sepsis neonatal en la unidad de cuidados intensivos Hospital de Guadalajara, México. S Sanchez, I Sanchez. *HipocRevMed.* 24:05 – 11; 2011.
35. Genes Larissa, Lacarrubba José, Mir Ramón, Céspedes Elizabeth, Mendieta Elvira. Sepsis neonatal. Caracterización en Recién Nacidos de muy bajo peso. Experiencia de once años. *Revista Pediátrica. (Asunción).* Vol. 40; N° 2; pág. 145 - 154; Agosto 2013.

TABLAS

Tabla 1. Clasificación de Sepsis Neonatal

Sepsis confirmada	Sepsis clínica
<p>Signos clínicos de infección y hemocultivo positivo</p>	<p>Sepsis probable:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Signos clínicos de infección más dos exámenes de laboratorio alterados, en caso de hemocultivo negativo.
	<p>Sepsis posible:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Signos clínicos de infección más Proteína C reactiva, IL6, IL8 alteradas en caso de hemocultivo negativo

Según: Coronel W, Pérez C, Guerrero C, Bustamante H. Sepsis Neonatal. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría*. Vol23 N°90; 2009. ¹⁶

Tabla 2. Factores de riesgo obstétricos y fetales asociados a sepsis neonatal en UCIN HTMC

Factor de riesgo	Sepsis temprana N= 28		Sepsis Tardía N= 41		Total N=69		X ²	Valor p
	F	P	F	P	F	P		
	Factores Fetales							
<i>Bajo peso al nacer 2500 - 1500 g</i>	10	35,71	15	38,46	25	37,31	0,52	0,81
<i>Muy bajo peso al nacer <1500 g</i>	10	35,71	16	40	26	38,23	0,12	0,72
<i>Pre termino 37 - 32 sg</i>	7	25	16	39,02	23	33,3	1,47	0,22
<i>Pre termino extremo <32 sg</i>	13	46,42	8	19,51	21	30,43	5,69	0,017
<i>Apgar < 7. 1er min</i>	10	35,71	10	25	20	29,41	0,91	0,33
Factores obstétricos								
<i>Riesgo infeccioso materno</i>	21	77,7	24	61,53	45	68,18	1,93	0,16
<i>Ruptura Prematura de membranas</i>	7	25	11	28,94	18	27,27	0,12	0,72
<i>Corioamnionitis</i>	3	10,71	0	0	3	4,61	4,15	0,041
<i>Trastornos hipertensivos del embarazo</i>	6	21,42	10	25,64	16	23,88	0,15	0,68

Tabla 3. Frecuencia de microorganismo aislado en sepsis temprana y tardía

Microorganismo	SEPSIS TEMPRANA N=28		SEPSIS TARDIA N=49		TOTAL N=77	
	F	P	F	P	F	P
S. Epidermidis	9	32%	17	35%	26	33,8%
S. hominis	2	7%	2	4%	4	5,2%
S. haemolyticus	3	11%	7	14%	10	13,0%
S. saprophyticus	1	4%	0	0%	1	1,3%
S. warneri	0	0%	1	2%	1	1,3%
S. lugdunensis	2	7%	0	0%	2	2,6%
S. aureus	3	11%	1	2%	4	5,2%
S. agalactiae	1	4%	0	0%	1	1,3%
Klebsiella pneumoniae	2	7%	2	4%	4	5,2%
Burkholderiacepacia	1	4%	2	4%	3	3,9%
Candidasp	3	11%	8	16%	11	14,3%
Stenotrophomonasmaltophilia	0	0%	2	4%	2	2,6%
Acinetobacterbaumannii /haemolyticus	0	0%	2	4%	2	2,6%
E. coli	1	4%	0	0%	1	1,3%
Enterobactercloacae	0	0%	5	10%	5	6,5%

Tabla 4. Patrones de sensibilidad antibiótica de los microorganismos más comunes aislados

ANTIBIÓTICO	Estafilococo epidermidis (n: 26)		Estafilococo haemolyticus (n:10)		Enterobacter cloacae (n:5)		Estafilococo hominis (n:4)		Klebsiella pneumoniae (n:4)		Estafilococo aureus (n:4)	
	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
Amikacina	-	-	-	-	60%	40%	-	-	25%	75%	-	-
Ampicilina	4%	96%	0%	100%	0%	100%	25%	75%	0%	100%	25%	75%
Meropenem	-	-	-	--	100%	0%	-	-	25%	75%	-	-
Cefepima	-	-	-	-	0%	100%	-	-	25%	75%	-	-
Levofloxacin	77%	23%	0%	100%	100%	0%	100%	0%	25%	75%	100%	0%
Ceftriaxona	4%	96%	0%	100%	0%	100%	25%	75%	25%	75%	25%	75%
Ciprofloxacina	23%	77%	0%	100%	80%	20%	100%	0%	25%	75%	25%	75%
Gentamicina	4%	96%	0%	100%	0%	100%	50%	50%	25%	75%	25%	75%
Imipenem	-	-	-	-	100%	0%	-	-	25%	75%	-	-
Moxifloxacino	100%	0%	100%	0%	-	-	100%	0%	-	-	100%	0%
Eritromicina	31%	69%	0%	100%	-	-	25%	75%	-	-	25%	75%
Tetraciclina	88%	12%	90%	10%	80%	20%	100%	0%	25%	75%	75%	25%
Trimetropin+ sulfa	35%	65%	70%	30%	20%	80%	25%	100%	50%	50%	75%	25%
Ticarcilina/ clavulanico	-	-	-	-	20%	80%	-	-	25%	75%	-	-
Amoxicilina / clavulanato	4%	96%	0%	100%	0%	100%	25%	75%	25%	75%	25%	75%

Clindamicina	35%	65%	40%	60%	-	-	50%	50%	-	-	0%	100%
Rifampicina	50%	50%	40%	60%	-	-	100%	0%	-	-	50%	50%
Oxacilina	4%	96%	0%	100%	-	-	25%	75%	-	-	25%	75%
vancomicina	100%	0%	100%	0%	-	-	100%	0%	-	-	100%	0%
Linezolid	100%	0%	100%	0%	-	-	100%	0%	-	-	100%	0%
Piperazilina Tazobactam	-	-	-	-	25%	75%	-	-	25%	75%	-	-

GRÁFICOS

Grafico 1. Diagnóstico de Sepsis Neonatal UCIN HTMC

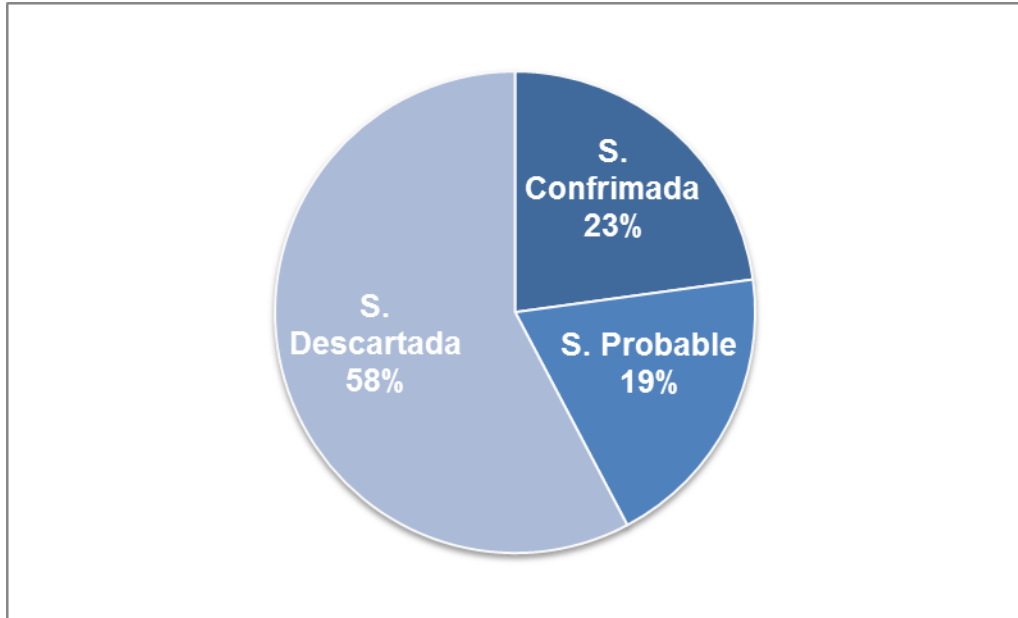


Grafico 2. Frecuencia De Sepsis Neonatal tardía y temprana UCIN HTMC

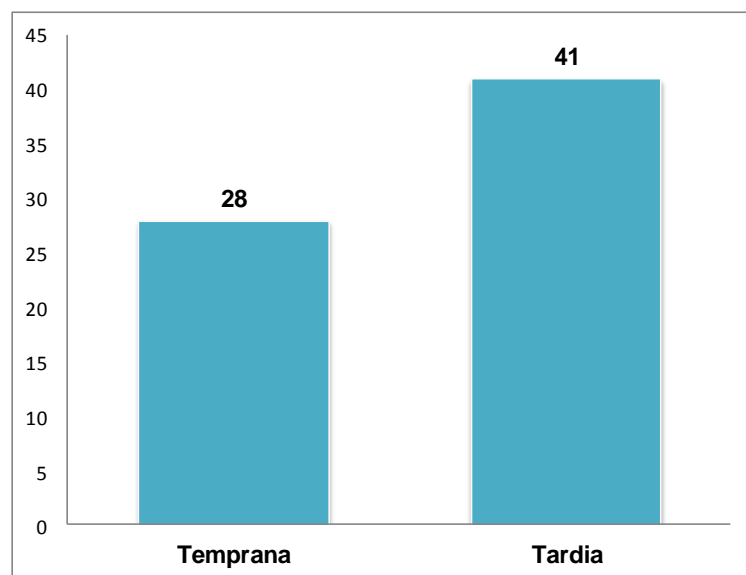


Grafico 3

Frecuencia de microorganismo aislado en Sepsis Neonatal UCIN HTMC

