



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLAS DE
HIDALGO
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS
"DR IGNACIO CHAVEZ"



HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA "EVA SAMANO DE LÓPEZ MATEOS"

**EPIDEMIOLOGIA BACTERIANA DEL RECIEN NACIDO AL
INGRESO A LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS
NEONATALES DEL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA SSM**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MEDICO PEDIATRA

PRESENTA
Dra. Esmeralda Sandoval Canales

TUTOR DE LA TESIS:
Dra. Martha Aurora Rangel Balcázar
Neonatología

ASESOR DE TESIS:
Dr. José Luis Martínez Toledo
Coordinador del departamento de Investigación

MORELIA, MICHOACAN
FEBRERO 2012

A U T O R I Z A C I O N

DR FAUSTINO SERAFÍN CHÁVEZ MARTÍNEZ
DIRECTOR DEL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA
"EVA SAMANO DE LOPEZ MATEOS"

DRA. MARÍA GORETTY CABRERA TOVAR
JEFE DE DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DRA MARTHA AURORA RANGEL BALCÁZAR
TUTOR DE TESIS
NEONATOLOGA PEDIATRA

DR JOSE LUIS MARTÍNEZ TOLEDO
ASESOR DE TESIS Y COORDINADOR DEL DEPARTAMENTO DE
INVESTIGACION

DRA ESMERALDA SANDOVAL CANALES
MEDICO RESIDENTE DE PEDIATRIA
TESIS DE TITULACION

DEDICATORIA

A mí mamá, por todo su apoyo incondicional, por creer en mí, por sus consejos y por acompañarme en cada momento de mi vida y por enseñarme que todo esfuerzo tiene su recompensa.

A mi tía y mis hermanos por entenderme y apoyarme y hacer más ligera la residencia.

A mis abuelitos que aunque ya no están conmigo, permanecerán sus enseñanzas gracias por enseñarme que no existen imposibles.

Gracias



AGRADECIMIENTOS

A Dios, por permitirme hacer realidad un sueño más en mí vida, por darme valor suficiente para levantarme cuando las cosas no salen bien y por hacer realidad lo imposible y ser siempre mi aliado a lo largo de mi vida.

A los Niños, por permitirme a través de ellos aprender no solo desde el punto de vista médico, sino, como ser humano, por mostrar una sonrisa a pesar de todo, no hay personas con más valor que los niños.

A todos mis maestros a lo largo de la residencia, porque sus enseñanzas perduraran y me ayudará en mi desempeño profesional. Gracias.

A la Dra. Martha Aurora Rangel Balcázar por apoyarme para la realización de esta tesis, y por mostrarme mis errores, aprender de ellos y mejorar como persona y como profesionalista.

Al Dr. Joel Mendoza, por enseñarme a ser una mejor persona, a superar adversidades y creer en mí, gracias.

A todo el personal de enseñanza, por su apoyo y consejos, y por acompañarme en momentos difíciles a lo largo de la residencia.

GRACIAS A TODOS



INDICE

1. MARCO TEORICO	1
a. Antecedentes.....	1
b. Epidemiología.....	2
c. Definición.....	3
d. Clasificación.....	4
e. Factores de riesgo.....	5
f. Etiología.....	9
g. Manifestaciones clínicas.....	12
h. Diagnóstico.....	14
i. Tratamiento.....	19
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	31
3. JUSTIFICACION.....	32
4. OBJETIVOS.....	34
5. HIPOTESIS.....	35
6. MATERIALES Y METODOS.....	36
7. RESULTADOS	39
8. DISCUSION.....	56
9. CONCLUSIONES.....	60
10. RECOMENDACIONES.....	61
11. BIBLIOGRAFIA.....	62
12. ANEXOS.....	66

1. MARCO TEORICO

SEPSIS:

a) Antecedentes:

Las definiciones de sepsis y los procesos relacionados en ésta se introdujeron inicialmente en los adultos.¹

ANTECEDENTES: Pierre Budin, considerado como uno de los padres de la Neonatología, subrayó a principios del siglo pasado la importancia de prevenir los padecimientos infectocontagiosos en los recién nacidos, especialmente los prematuros. El profesor Budin describía de manera notoria la alta mortalidad vinculada con infecciones en las salas de neonatología, así como la alta transmisibilidad de las mismas. Desde entonces diseñó estrategias de aislamiento y prevención, que fueron la base para evitar transmisión de las infecciones en neonatos.³²

Con el avance del tiempo, los alcances tecnológicos y el progreso en el área de microbiología han permitido mejorar el pronóstico de la infección neonatal. Sin embargo, todavía la sepsis neonatal es grave problema ya que la supervivencia de neonatos de muy bajo peso obliga al neonatólogo a realizar procesos invasores en neonatos que tienen un sistema inmunitario muy inmaduro y las hospitalizaciones prolongadas los ponen en contacto con microorganismos intrahospitalarios agresivos.

En 1992 se reúne el consenso de la American College of critical Care Medicine y Society of Critical Care Medicine y se mencionan por primera vez términos como: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis severa, shock séptico y síndrome de disfunción multiorgánica.

En 2004 se reúne el Foro Internacional de Sepsis, el cual crea un consenso para definir parámetros de sepsis en pacientes pediátricos y neonatales.

b) Epidemiología:

La incidencia de sepsis neonatal varía de 1 a 11 por 1000 recién nacidos vivos. Sin embargo, esta cifra se incrementa considerablemente en recién nacidos de bajo peso, en los que se ha informado una incidencia de 1 por 250 neonatos prematuros, asimismo, en las unidades de cuidados intensivos neonatales se han comunicado frecuencias de sepsis neonatal de 10 hasta 36%. Esto se relaciona con la supervivencia de niños cada vez más pequeños, los cuales necesitan ser invadidos para lograr alimentación adecuada, apoyo ventilatorio, vigilancia correcta, etc. De igual manera, algunas prácticas de obstetricia y ginecología han influido en la incidencia de sepsis neonatal; así, por ejemplo, los embarazos múltiples (a veces relacionados con el uso de inductores de ovulación u otras intervenciones ginecológicas), el cerclado uterino, la vigilancia de pH en piel cabelluda, amniocentesis, etc., pueden incrementar el riesgo de infección, esto en contraste con la atinada intervención de utilizar antibióticos prenatales en algunas condiciones como rotura prematura de membranas, casos de corioamnionitis, colonización genital con estreptococo del grupo B y otros, que han disminuido la incidencia de infección neonatal. El uso de ampicilina preparto como profilaxia contra estreptococo ha resultado eficaz para disminuir el riesgo de infección neonatal por estreptococo del grupo B; sin embargo, datos recientes del Center for Disease Control (CDC) de Estados Unidos han levantado una bandera de precaución, ya que esta medida ha incrementado la aparición de cepas de *E. coli* resistentes a ampicilina en pacientes con sepsis neonatal y más aún, en estos casos la mortalidad ha sido muy elevada, hasta 41%. Debido a estos datos, es necesario revalorar esta medida de manera cuidadosa.¹⁵

En la Unidad de cuidados Intensivos neonatales del Hospital Infantil de México se realizó un estudio durante 5 años (1992 a 1996) para conocer la incidencia de sepsis neonatal, comprobada con Hemocultivo. En este estudio se observó que dicha incidencia fue de 10.9% con 27.6 episodios de sepsis por 1000 días de estancia hospitalaria; la sepsis neonatal tardía fue de presentación más frecuente. Más aún, el promedio de episodios de sepsis por paciente hospitalizado en la unidad de cuidados intensivos neonatales fue de 1.4.

La sepsis neonatal es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad infantil. La incidencia en México se ha reportado de 4 a 15.4 casos por 1000 nacidos vivos, en reportes de Estados Unidos tasas de incidencia de 1-5 casos por 1000 nacidos vivos.³¹

c) Definición:

Sepsis neonatal: Síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas de infección sistémica, que se confirma al aislarse en hemocultivos o cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR), bacterias, hongos o virus y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida.⁶

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: El SRIS que presentan los pacientes adultos y pediátricos no es aplicable a los neonatos ya que estos responden de forma diferente al proceso infeccioso. El feto y el recién nacido menor de 72 horas expresan un síndrome de respuesta inflamatoria fetal (SRIF), manifestado al menos por dos signos descritos a continuación.

- Taquipnea (FR >60 rpm) además de quejido, retracción o desaturación
- Inestabilidad en la temperatura (<36° o >37.9°)
- Llenado capilar mayor a 3 segundos
- Alteración en los leucocitos (<4000/mm³ o >34 000/mm³)
- PCR >10 mg/dl.
- Interleucina 6 (IL-6) o interleucina 8 (IL-8) >70pg/ml.
- Reacción en cadena de polimerasa (RCP) positiva.

Sepsis severa: Se asocia a hipotensión o disfunción de un órgano.

Shock séptico: Se trata de una sepsis severa sin respuesta a la utilización de líquidos de reanimación, por lo que se indica soporte inotrópico.

Síndrome de falla multiorgánica: falla de dos o más sistemas orgánicos que no pueden mantener en forma espontánea su actividad.⁶

d) Clasificación:

CLASIFICACION DE SEPSIS:

Sepsis primaria: Sin foco aparente de infección.

Sepsis secundaria: Infección por microorganismo que se encuentran en un sitio primario identificado.

Sepsis neonatal temprana: En las primeras 72 hora de vida, refleja transmisión vertical (por ejemplo, la infección por *Streptococcus agalactiae* o del grupo B)

Sepsis neonatal tardía: Se presenta después de las 72 horas de vida, refleja transmisión horizontal de la comunidad o intrahospitalaria.

Bacteriemia/infección: Proceso patológico caracterizado por la invasión de tejidos o fluidos normalmente estériles por microorganismos potencialmente patógenos.

Sepsis probada: Un cultivo positivo y/o reacción en cadena de polimerasa (RCP) positiva en presencia de signos clínicos de infección.

Sepsis probable: Signos y síntomas de infección con al menos dos resultados de laboratorio anormales, en presencia de cultivos negativos.

Sepsis posible: Signos y/o síntomas de infección con proteína C reactiva (PCR) o IL 6/ IL 8 elevados en presencia de cultivos negativos.

Sepsis descartada: Ausencia de síntomas y/o signos de infección con resultados de laboratorio anormales.

Sepsis nosocomial: Infección que ocurre 48 horas posteriores al ingreso a la UCIN, sin antecedentes de infección en la admisión, presenta un cultivo positivo o RCP positivo en presencia de indicadores clínicos de infección.⁶

En un protocolo de la Asociación Española de Pediatría la sepsis neonatal se clasifica de acuerdo a su mecanismo de transmisión en:

- Sepsis de transmisión vertical es causada por gérmenes localizados en el canal genital materno y contaminan al feto por

vía ascendente (progresando por el canal del parto hasta alcanzar el líquido amniótico) o por contacto directo del feto con secreciones contaminadas al pasar por el canal del parto, se presenta en los primeros 3 a 5 días de vida, por lo cual también reciben el nombre de sepsis de inicio precoz. Incidencia en España en el año 2006 de 0.34%. Principalmente por estreptococo del grupo B, y en segundo lugar E. coli. Más frecuente en niños prematuros con peso menor a 1500 gramos, la mortalidad es del 8 al 10%, superior a 25% en los niños menores de 1500 gramos.⁹

- Sepsis de transmisión nosocomial son producidas por microorganismos localizados en los servicios de Neonatología y que colonizan el niño a través del personal sanitario y por material de diagnóstico o tratamiento contaminado, generalmente ese presenta después de la primera semana de vida por tanto, también se le llama sepsis de inicio tardío. Incidencia de 2.1%, gérmenes frecuentemente aislados es S. epidermidis, Pseudomonas y Candida spp. Mortalidad de sepsis nosocomiales de 11.8%. Pseudomonas mayor mortalidad.⁹

e) Factores de riesgo:

Factores maternos, ambientales y del huésped determinan que los neonatos expuestos a un microorganismo potencialmente patógeno desarrollarán infecciones severas.

Deficiencias inmunes cuantitativas y cualitativas:

La inmunidad celular y humoral en los recién nacidos no está completamente desarrollada (la actividad fagocítica, la síntesis de inmunoglobulinas, la actividad del complemento o la función de los linfocitos T2).

Durante el período intrauterino no existe ningún estímulo inmunológico significativo que active reacciones inmunitarias preventivas.

- Células fagocíticas (PMN y monocitos) disminución en la migración y quimiotaxis.
Disminución en la actividad fagocítica
Bajos niveles de PMN.
- Inmunoglobulinas/células B: Síntesis retardada de IgM por debajo de las 30 semanas. Dependencia de IgG materna.
- Linfocitos T: disminución de la citotoxicidad mediada por células T.
Disminución de la sensibilidad retardada.
Potencial disminución de la diferenciación de células B
- Complemento/ opsonización: inmadurez de la vía clásica y alterna.
Disminución de la fibronectina (50% de los niveles de adultos)
- Células Natural Killer: Bajo número y citotoxicidad.
- Sistema reticuloendotelial: disminución en la remoción de antígenos.

Prematurez:

La sepsis neonatal afecta a 19 de cada mil prematuros que nacen. Las alteraciones inmunitarias están relacionadas con la edad gestacional; mientras mayor sea el grado de prematuridad, mayor es la inmadurez inmunológica y, por ende, aumenta el riesgo de infección. La transferencia placentaria materna de IgG al feto comienza a las 32 semanas de gestación.

El recién nacido depende por lo tanto de anticuerpos maternos pasivamente adquiridos, los cuales son transmitidos vía transplacentaria desde las 24 a 26 semanas de gestación. Los niños prematuros tienen significativamente menores niveles de anticuerpos IgG que los niños nacidos de término.

El examen histopatológico de la placenta en prematuros extremos muestra signos de corioamnionitis (entre 50 a 70%) esto disminuye con el incremento de la edad gestacional, de 10 a 15% en recién nacido de término.

Infección intraamniótica

La infección intraamniótica puede afectar los tejidos maternos como la decidua, miometrio y los tejidos de origen fetal (membranas amnióticas y coriónicas, líquido amniótico y cordón umbilical o placenta).

La corioamnionitis es una infección materna que se diagnostica por la combinación de fiebre materna, leucocitosis, taquicardia materna, taquicardia fetal, sensibilidad uterina y olor fétido del líquido amniótico; ocurre en 50% de los pretérminos que nacen antes de las 30 semanas.

Los microorganismos pueden ascender a la cavidad amniótica por:

- La vagina y cérvix
- Diseminación hematógena a través de la placenta
- Siembra retrógrada por la cavidad peritoneal a través de las trompas de Falopio.
- Introducción accidental durante los procedimientos invasivos como amniocentesis, toma de muestra de sangre fetal percutánea o de las vellosidades coriónicas.

La vía más frecuente es la ascendente, lo cual se sustenta por el hecho de que la corioamnionitis histológica es más común y severa en el sitio de ruptura de la membrana.

Las bacterias identificadas en casos de infecciones congénitas son similares a las de la flora encontrada en infecciones de tracto urinario; y en embarazos gemelares, la corioamnionitis histológica se observa frecuentemente en el primer gemelo y muy pocas veces en el segundo.

En la infección intrauterina se observan 4 etapas:

Etapa 1. Cambios en flora microbiana vaginal y cervical.

Etapa 2. Algunos microorganismos ascienden a la cavidad intrauterina y se encuentran en la decidua.

Etapa 3. La infección puede invadir los vasos fetales (coriovasculitis) o ingresar a través del amnios (amnionitis) en la cavidad amniótica y provoca invasión microbiana e infección intraamniótica

Etapa 4. En la cavidad amniótica la bacteria puede acceder al feto por diferentes puertas de entrada como es la aspiración de líquido amniótico que conlleva a neumonía congénita.

Síndrome de respuesta inflamatoria fetal

El síndrome de respuesta inflamatoria fetal (SRIF) es una condición subclínica descrita inicialmente en fetos de madres con inicio de trabajo de parto y membranas integra, se observa también en pretérminos producto de embarazos con ruptura prematura de membranas. Es definido con valores de interleucina 6 (IL6) mayores de 11 pg/ml.

La invasión microbiana fetal provoca un SRIF que puede generar shock séptico, disfunción multiorgánica y muerte en ausencia de parto oportuno. En esta situación se produce incremento en las concentraciones plasmáticas de matriz metaloproteinasas, y enzimas involucradas en la digestión de colágeno tipo IV. Presentan neutrofilia, un alto número de glóbulos rojos nucleados y elevados niveles plasmáticos de factor estimulante de colonias de granulocitos.

Dentro de los cambios histológicos se encuentra la funisitis (inflamación en el cordón umbilical) que incrementa el riesgo de sepsis. La inflamación fetal se relaciona con parto pretérmino e infección intrauterina ascendente. El mecanismo para conocer si un feto presenta SRIF es estudiar el cordón umbilical; la funisitis y la vasculitis coriónica son los hallazgos histopatológicos más importantes en este proceso.

La funisitis desarrolla una activación endotelial que da lugar a una lesión orgánica; así mismo, los neonatos tienen mayor riesgo de presentar displasia broncopulmonar y parálisis cerebral. La inflamación coriónica se relaciona con parto pretérmino y ruptura de membranas ovulares.

Los órganos afectados por el SRIF incluyen: sistema hematopoyético, sistema adrenal, corazón, cerebro, aparato respiratorio y piel.

f) Etiología:

Los patógenos que producen sepsis neonatal en los países desarrollados difieren de los que la producen en los países en desarrollo. En los países del tercer mundo es causada principalmente por microorganismos Gram negativos (*Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas* y *Salmonella*), seguido de organismos Gram positivos (*Streptococcus agalactiae* del grupo B, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* o coagulasa negativos, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*).⁶

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

El origen etiológico de la sepsis neonatal temprana dependerá de factores como la presencia en la madre de membranas ovulares íntegras o rotas; cuando hay membranas ovulares íntegras se sospecha principalmente de infección por *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Fusobacterium* spp, *Gardnerella* spp, *Bacterioides* spp, *Peptostreptococcus* spp, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*.

Cuando hay ruptura de membranas ovulares los organismos relacionados son el *Streptococcus beta-hemolítico del grupo B (EGB)* o el *Streptococcus agalactiae* y los Gram negativos entéricos, que son los que con mayor frecuencia se aíslan en el recto y vagina materna al final de la gestación.

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

El *S. aureus* es una causa importante de sepsis en el período neonatal (8 – 22%) debido a su capacidad para invadir la piel y el sistema musculoesquelético. Fuente de contaminación manos de los trabajadores.⁹

Los *Staphylococcus coagulasa-* negativos, gérmenes comensales de la piel, provocan cerca de 50% de los casos de sepsis neonatal tardía (SNT). Dentro de los factores que provocan esta alta incidencia se encuentra el uso de dispositivos invasivos como catéteres centrales, bajo peso al nacer, prematuridad, estancia hospitalaria prolongada.

La exposición a *Streptococcus agalactiae* durante el nacimiento es común, lo que da como resultado la colonización de 1 de cada 10 recién nacidos. Adquirido durante el trabajo de parto. Los factores de riesgo para su aparición son recién nacidos pretérmino, hijos de madres con antecedentes de sepsis neonatal en embarazos anteriores, infección de vías urinarias en el embarazo actual por *S. agalactiae*, ruptura prematura de membranas mayor de 18 horas, fiebre intraparto. Se asocia a una mortalidad entre 5 y 20%.

La sepsis neonatal de aparición tardía (luego de 72 horas de nacido), puede ser consecuencia tanto de patógenos provenientes de la madre, como de adquisición comunitaria o gérmenes nosocomiales. Los patógenos identificados de manera más común son *Staphylococcus aureus*, *Stafilococo coagulasa negativo*, *Enterococos* y en un estado más tardío, *Candida spp.*, o *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, con un perfil de susceptibilidad diferente de los gérmenes aislados en la comunidad. Dentro de los factores asociados a su aparición se encuentran el uso de catéteres intravasculares, bajo peso al nacer (<1000gr), nutrición parenteral con lípidos, cateterismo de vasos umbilicales o transfusiones a través de catéteres centrales.

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) juegan un papel importante en la sepsis neonatal, debido a que presentan una mortalidad cercana a 60%. La colonización previa por hongos, principalmente *Candida spp.*, es el factor número uno para desarrollar IFI y el intestino es el sitio anatómico donde se localiza más frecuentemente. La adquisición puede deberse a transmisión vertical o nosocomial. Los factores de riesgo relacionados con IFI incluyen prematuridad, inmadurez inmune y factores exógenos como son procedimientos

invasivos, cirugías abdominales, uso de antiH2 y antibióticos de amplio espectro entre otros.

Otra causa de sepsis neonatal tardía es la neumonía neonatal de inicio tardío (entre 7 y 28 días de vida). Se debe diferenciar del edema pulmonar secundario a cardiopatía congénita y patologías que cursen con infarto o hemorragia pulmonar. Los agentes etiológicos incluyen los gérmenes del canal del parto, *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. La organización mundial de la salud efectuó un estudio multicéntrico que involucró a 1,313 pacientes entre 7 y 29 días de nacidos, a los cuales se les realizó hemocultivos y cultivo de líquido cefalorraquídeo, con resultados positivos en 5%; el porcentaje de aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* fue de 23%, resultado mayor que los bacilos Gram negativos (15.6%) y *Streptococcus* de grupo B (3.1%).

Los agentes involucrados en su etiología son muy variables y dependen del lugar, tipo de institución y país, así como del período de estudio: en EUA y Europa se ha reportado a *Streptococcus agalactiae* y *Escherichia coli* como los principales, otros estudios mencionan a *Staphylococcus epidermidis*, en países en desarrollo los gramnegativos constituyen la causa más frecuente, sin embargo, en algunos reportes tanto el *Staphylococcus coagulasa negativo* como el *S. aureus* ya ocupan el primer lugar.³¹

En un estudio observacional, comparativo y retrospectivo, que se realizó en el Instituto Nacional de Pediatría, se comparó el comportamiento de los recién nacidos con sepsis que sobrevivieron con el de los que fallecieron. Se incluyeron 116 casos: 65 fueron recién nacidos vivos y 51 pertenecieron al grupo de fallecidos. Se señaló que los datos clínicos que se relacionaron a mayor mortalidad fue el retardo en el llenado capilar y dificultad respiratoria, y el dato laboratorial trombocitopenia, el germen más aislado en este hospital fue *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus coagulasa negativa*.³¹

g) Manifestaciones clínicas:

Los signos y síntomas de la sepsis neonatal son inespecíficos, incluyen apnea, rechazo a la vía oral, distensión abdominal, prueba de guayaco positiva, incremento de soporte respiratorio, letargia e hipotonía.

En la sepsis neonatal temprana las manifestaciones son de aparición abrupta con falla multisistémica, distress respiratorio severo, cianosis y apnea, mientras que la sepsis neonatal nosocomial es subaguda, insidiosa (sobre todo en infecciones por *S. epidermidis* e IFI) y presenta características como deterioro en el estado hemodinámico, ventilatorio y metabólico, desaceleraciones en la frecuencia cardíaca, necesidad de aumentar parámetros ventilatorios si el paciente se encuentra con asistencia respiratoria mecánica o reiniciar la ventilación en caso de haberla suspendido; en las IFI suele haber alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono.

El diagnóstico de sepsis neonatal probada es difícil por el alto porcentaje de cultivos negativos, por ello se ha creado el término de sepsis clínica, basado en los síntomas que se originan del SRIF y las características descritas.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.³⁰ Se establece la presencia del síndrome cuando el paciente presenta, para la edad neonatal, al menos 2 de los criterios del siguiente cuadro:

Variable	Edad:0-7 días	Edad: 8-30días
Frecuencia Cardíaca(lat x min)	>180 ó <100	>180 ó <100
Frecuencia respiratoria(respiraciones Por minuto)	>50	>40
Leucocitos(ce/L)	>34,000	>19,500 ó <5,000
Temperatura	<36 ó >38.5	<36 ó >38.5
Bandas (%)	>10%	>10%

DATOS CLINICOS DE SHOCK SEPTICO:

En niños: fiebre, taquicardia y vasodilatación. Se sospecha en pacientes con alteraciones neurológicas manifestadas por irritabilidad, llanto, confusión, pobre interacción con los padres, letargo. Sospecha de choque séptico: hipotermia o hipertermia, datos de inadecuada perfusión (alteraciones neurológicas, llenado capilar lento y disminución de pulsos choque frio, además de extremidades frías o bien choque caliente cuando tenga un llenado rápido, pulsos saltones y disminución de la presión de pulso, disminución de gasto urinario menor a 1 mililitro por hora.³⁹

Neonato: se sospecha en un recién nacido con taquicardia, distress respiratorio, rechazo a la vía oral, hipotonía, palidez, taquipnea, diarrea, o disminución de la perfusión, antecedente materno de corioamnionitis o ruptura prematura de membranas prolongada. El recién nacido con choque séptico se acompaña típicamente de incremento en la resistencia vascular pulmonar, y aumento en la presión de la arteria pulmonar, la cual puede causar falla ventrículo derecho.³⁹

Importancia de reconocer de forma temprana el estado de choque: progresión de anomalías hemodinámicas que inician con taquicardia, la cual seguida de hipotensión en el caso de choque caliente, o bien llenado capilar prolongado en el caso de choque frio.³⁹

De acuerdo a un estudio realizado en Centro Nacional de Occidente en Guadalajara, el cual inicio marzo 2002 a junio de 2003, en 35 de 60 pacientes se aislaron bacterias, no se identificaron signos o síntomas asociados a sepsis neonatal nosocomial, los gérmenes aislados en este hospital fueron Staphylococo epidermidis y Serratia Marcescens. La plaquetopenia, PCR positiva inicial fueron buenos predictores para esta patología.²³

h) Diagnóstico:

El diagnóstico de sepsis neonatal se realiza por la historia clínica, la exploración física y por pruebas complementarias.

No existe en la actualidad ningún marcador analítico que confirme o descarte con seguridad la infección en el neonato y el clínico no puede esperar a los resultados de los cultivos de sangre y/o líquido cefalorraquídeo (LCR) para iniciar el tratamiento antibiótico.

Hemograma:

El recuento de leucocitos en sangre periférica es uno de los indicadores directos más útiles de la infección bacteriana, la alteración (leucopenia o leucocitosis) es parte esencial de los componentes del SRIS.

El conteo de leucocitos y neutrófilos absolutos, la relación de neutrófilos inmaduros/maduros, cambios en la morfología o degeneración como la vacualización, bacterias intracelulares, granulaciones tóxicas, deben ser estudiados y analizados individualmente y en conjunto.

En ausencia de hipertensión materna, asfixia grave, hemorragia periventricular, fiebre materna o enfermedad hemolítica, la neutropenia total absoluta y una relación elevada entre las formas neutrofilicas inmaduras y totales sugieren firmemente una infección bacteriana. La presencia de neutropenia se asocia a un mal pronóstico, ya que generalmente indica disminución de la reserva de neutrófilos en médula ósea, disturbios en la liberación de éstos a la periferia e ineficacia de las células madre para responder a las demandas.

La trombocitopenia (plaquetas < 150 000/ml) se relaciona con infecciones severas, sobretodo producidas por hongos, en menor proporción por bacterias Gram negativas, virus y poca asociación con gérmenes Gram positivos. Se relaciona a una combinación de lesión difusa de la célula endotelial, toxinas bacterianas y fúngicas, aumento de la activación plaquetaria

y coagulación intravascular diseminada, lo cual implica un incremento del consumo de plaquetas, así como una respuesta limitada de su producción y de trombopoyetina, son un predictor de mal pronóstico.

Proteína C reactiva

Es miembro de la familia de proteínas pentraxina; es un reactante de fase aguda no específico compuesto por 5 subunidades de Polipéptidos no glucosilados. Es sintetizado por los hepatocitos, regulado por IL-6 e IL-1. La síntesis extrahepática se origina en neuronas, plaquetas ateroscleróticas, monocitos y linfocitos.

Su función exacta no es conocida, pero activa el complemento, tiene funciones al interactuar con las células fagocíticas. Al parecer actúa en la primera línea de defensa inmunológica, cumple funciones en el metabolismo lipídico y contribuye en la patogenia de enfermedades como la arterioesclerosis y el infarto del miocardio.

El valor positivo es mayor de 10 mg/dL; la secreción se inicia luego de 4 a 6 horas del estímulo, el máximo nivel sanguíneo se logra de 36 a 48 horas, la vida media es de 19 horas, con una reducción de 50% diario después que el estímulo agudo cesa.

Tiene poca sensibilidad para el diagnóstico de sepsis en recién nacidos de muy bajo peso al nacer.

En cuanto al tipo de parto, por vía vaginal se ha relacionado con elevación transitoria de PCR debido al estrés físico, así mismo, la cesárea aumenta los niveles de PCR en la madre, pero no en el recién nacido, lo cual confirma que la PCR no atraviesa la barrera placentaria. Se recomienda solicitar PCR en los neonatos luego de las primeras 24 horas de nacido para evitar falsos positivos.

Los valores seriados positivos de PCR tiene un valor predictivo positivo de 5% en sepsis temprana probada y 43% en sepsis tardía probada, sin embargo, niveles elevados de PCR tiene alta probabilidad de originarse por

procesos infecciosos. Luego de obtener PCR negativas seriadas se debe suspender antibióticos.

Procalcitonina

La procalcitonina (PCT) es un propéptido de la calcitonina, tiene 116 aminoácidos y un peso molecular de 13 kD. En individuos sanos se detectan valores < de 0.1 ng/ml, pero en infecciones severas puede llegar hasta valores de 1000 ng/ml, generalmente se encuentran cifras mayores a 0.5 ng/ml en pacientes sépticos.

Se eleva fisiológicamente en las primeras 48 horas de vida, el valor durante este tiempo es 3 ng/ml, posteriormente disminuye a 0.5 ng/ml. En la sepsis es sintetizado por todos los tejidos y se eleva a las 3 horas del insulto infeccioso, aunque no se conoce el mecanismo por el cual se libera se considera que su producción se lleva a cabo en el hígado y su procedencia es de células como macrófagos, monocitos, también células neuroendócrinas del pulmón y del intestino; su producción durante la infección es inducida por el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina 2.

Es importante mencionar que la elevación de PCT se presenta en infecciones de origen bacteriano, micótico o parasitario, mientras que los procesos provocados por virus no presentan elevación de la PCT.

Interleucina 6

La interleucina 6 (IL-6) es una citoquina proinflamatoria de 22 a 29 kDA producida por monocitos, macrófagos, células endoteliales, astrocitos, fibroblastos y linfocitos B y T; es un marcador de inflamación sistémica, liberada por estímulo del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNFalfa) e IL-1; se libera precozmente en el huésped, sus valores en sangre aumentan rápidamente luego de la exposición a las bacterias y sus toxinas, se eleva más rápidamente que la PCR. La IL-6 medida en sangre del cordón umbilical tiene una sensibilidad de 87-100%, un valor predictivo negativo entre 93 y 100%. Es

efectiva para el diagnóstico de sepsis neonatal tardía en neonatos pretérmino. Al comienzo de la infección posee una alta sensibilidad (89%) y un valor predictivo negativo de 91%, sin embargo, tiene una vida media muy corta y sus valores en sangre caen rápidamente luego de instaurado el tratamiento; a las 24 horas en muchos pacientes los valores en sangre son indetectables; la sensibilidad cae después de 24 a 48 horas del comienzo de la sepsis.

La interleucina 6 es considerada un marcador de infección precoz, con alta sensibilidad al interpretarse junto a la PCR en las primeras 48 horas de infección.

Inmunoglobulina M

Es la primera inmunoglobulina producida por los neonatos. Los niveles policlonales de IgM se elevan en infecciones bacterianas, virales y parasitarias, aún faltan estudios para su aplicación.

Hemocultivos

La “prueba de oro” para el diagnóstico de sepsis en cualquier grupo etario es la presencia de dos hemocultivos positivos, sin embargo, en pediatría y en especial en neonatología los resultados positivos llegan sólo a 30% debido a factores como antibióticos previos, antibióticos en la madre, cantidad de sangre insuficiente, mal procesamiento de la muestra.

En ocasiones, el número de casos con alta sospecha de sepsis, pero con cultivos negativos, rebasa el número de casos probados.

Si se sospecha sepsis relacionada con catéter debe realizarse cultivo simultáneo de sangre obtenida del catéter y de una vía periférica.

Fischer y colaboradores encontraron que al tomar 1 ml de sangre la sensibilidad es aproximadamente de 30 a 40%, mientras que con 3 ml se puede lograr una sensibilidad de 70 a 80%.

Reacción en cadena de la polimerasa

Se ha utilizado con éxito para el diagnóstico de una amplia gama de enfermedades infecciosas, incluyendo las originadas por bacterias, levaduras, virus y protozoarios.

Los resultados de RCP antes de 18 horas de nacido podrían ayudar a descartar sepsis neonatal temprana, lo que provocaría menor uso de antibióticos y disminuiría la estancia en UCIN.

Actualmente, su positividad se ha incorporado en la definición de sepsis probada. Su inconveniente es el alto costo para la aplicación de la prueba y disponibilidad limitada en los laboratorios convencionales.

La sepsis se presenta en 8 de cada 1000 nacimientos con morbimortalidad del 50%, el 40% de los hemocultivos son positivos y el 25% falsos negativos. La reacción en cadena de polimerasa permite identificar biota bacteriana (cultivable y no cultivable) que puede participar en el desarrollo de sepsis neonatal. (7)

Punción lumbar

Es importante para el diagnóstico de meningitis. En el período neonatal la septicemia puede ser indistinguible de la meningitis. La incidencia de meningitis en recién nacidos es de 0.5 a 1 por cada mil nacidos vivos. Existe controversia sobre la realización de la punción en las primeras 72 horas de vida.

Se recomienda realizar punción lumbar en pacientes de más de 72 horas de vida (sepsis neonatal tardía ya que en este grupo puede llegar a 15% la incidencia), y en menores de 72 horas sólo si hay sospecha muy alta de meningitis.

Urocultivo

El urocultivo en neonatos de menos de 72 horas de vida tiene baja sensibilidad (<0.5% en <24 horas) y en ausencia de anomalías anatómicas conocidas (ecografía fetal) no está recomendado.

Está obligado en todo recién nacido evaluado por sepsis tardía o nosocomial.

i) Tratamiento:

La adecuada selección de un antibiótico está basada en:

- Epidemiología local
- Vía de administración
- Adecuada dosificación
- Porcentaje de unión a las proteínas
- Sitio anatómico del compromiso
- Defensas del huésped
- Características del germen y su perfil de resistencia

En la sepsis de transmisión vertical, la antibioticoterapia debe cubrir *S. agalactiae*, Enterobacterias (sobre todo *E. coli* y *Klebsiella*) y *L. monocytogenes* (poco frecuente en nuestro medio). Ello se consigue con la asociación de ampicilina + aminoglucósidos, que tienen además acción sinérgica.¹²

Los aminoglucósidos deben administrarse en una dosis diaria, debido a que son concentración-dependientes, tienen un efecto postantibiótico y disminuyen la nefro y ototoxicidad.

El uso de Vancomicina, debe reservarse para aquellos pacientes en los cuales se confirmaron casos de sepsis nosocomial, e iniciar de primera intención oxacilina es efectiva y segura, para evitar resistencias bacterianas.²²

La ampicilina + cefotaxima se reserva para los pacientes en los que se considera el diagnóstico de meningitis ya sea confirmada por el líquido cefalorraquídeo o por sospecha clínica.

Una vez que se reciben los hemocultivos y estos identifican el germen causante, se procede a realizar el de-escalamiento, consistente en colocar antibióticos específicos para el germen según la sensibilidad del antibiograma, disminuyendo el espectro antimicrobiano y/o el número de antibióticos, esto provoca disminución en la “presión antibiótica” lo que reduce: la resistencia bacteriana, los efectos adversos y los costos.

Se recomienda la monoterapia si es identificado el germen, para disminuir la resistencia bacteriana según la sensibilidad.

La dosis de ampicilina (50mg/kg) se administra cada 12 horas en la primera semana de vida y cada 8 horas durante la segunda y tercera semana de nacido.

La terapia antibiótica para infecciones nosocomiales en pacientes críticos debe ser de amplio espectro, proporcionando cubrimiento para gérmenes Gram positivos y Gram negativos. En la sepsis de origen nosocomial debe identificarse la flora prevalente en cada UCIN, sin embargo, los microorganismos más frecuentes suelen ser *S. epidermidis*, *S. aureus*, *Enterococo*, *Klebsiella*, *Enterobacter* y *P. aeruginosa*.

La terapia antibiótica empírica en este caso debe ser cuidadosamente instaurada conociendo la epidemiología así como los perfiles de resistencia. Una vez aislado el microorganismo debe realizarse de-escalamiento.

Las infecciones causadas por bacterias resistentes, así como el uso inadecuado de antibióticos con pobre actividad *in Vitro*; se asocian a una alta mortalidad, larga estancia hospitalaria e incremento en el tiempo de utilización de la ventilación mecánica.

Dentro de los factores de fracaso terapéutico se encuentra la dosis ineficaces de antimicrobianos; antibióticos como beta-lactámicos, Aztreonam, Carbapenem y Vancomicina son dependientes del tiempo sobre la

Concentración Inhibitoria Mínima (CIM). Se recomienda para obtener su efecto bactericida, un tiempo por encima de la CIM superior a 40-50%, esto se puede lograr:

1. Disminuyendo intervalos de dosificación, por lo tanto incrementando tiempo de enfermería.
2. Aumentando la dosis diaria, con incremento de efectos adversos
3. Administrando los antibióticos en infusiones continuas de 24 horas o infusiones prolongadas de 3 a 4 horas.

Otro factor clave es el efecto post-antibiótico que se define como el tiempo que tarda en restablecerse el crecimiento bacteriano, una vez que el antibiótico ha desaparecido del medio, el cual es muy corto en este grupo de fármacos, provocando la multiplicación y resistencia bacteriana en el tiempo en que la droga se halla en niveles subóptimos.

El inicio terapéutico antibiótica debe ser precoz porque la respuesta bactericida "killing rate" de un antibiótico varía si se instaura de manera precoz contra un inicio tardío, ya que el comienzo de la enfermedad se elimina mayor número de bacterias.

La selección antibiótica empírica en el manejo de la patología infecciosa está basada fundamentalmente en la epidemiología local de los gérmenes implicados en el proceso infeccioso y el conocimiento de los mecanismos de resistencia de cada germen.

Dentro de los antibióticos a utilizar en infecciones nosocomiales a nivel neonatal tenemos a los B-láctamicos tipo cefalosporinas de cuarta generación (cefepima), piperacilina-tazobactam, carbapenems, Vancomicina, aminoglucósidos, todos ellos con una indicación específica.

Al momento de utilizar piperacilina-tazobactam se debe estar seguro de que no existe compromiso del Sistema Nervioso Central, ya que su penetración es deficiente.

El uso de Vancomicina empíricamente está justificado en el neonato con múltiples factores de riesgo para infección por cocos Gram positivos (*S. aureus*

y coagulasas negativos resistentes a metilcilina) sin embargo, su continuidad en el tratamiento está sujeta a la presencia de cultivos positivos entre las 48 y 72 horas para cocos Gram positivos resistentes, si los cultivos son negativos se debe retirar Vancomicina.²²

Tener muy en cuenta la cobertura para hongos, en vista de la alta morbimortalidad (20-40%) de dichas infecciones en pacientes neonatales, sobre todo en pretérminos o pretérminos extremos. El uso de nutrición parenteral total, catéteres centrales, antibióticos previos, uso de anti H2, cirugías abdominales, plaquetopenia y que tenga mala evolución clínica.

Los medicamentos antifúngicos también dependen de la epidemiología local, de la frecuencia de aislamientos de candidas, de su perfil de susceptibilidad. Dentro de los antifúngicos tenemos: los azoles como el fluconazol, los polienos como la anfotericina B y las equinocandinas como la caspofungina. El voriconazol aun no es aceptado en menores de 2 meses. Igualmente la tendencia actual es el de escalamiento, es decir se hace un manejo empírico inicial cubriendo las posibilidades etiológicas y luego, cuando se tiene el hongo identificado, se utiliza el antimicótico que mejor cobertura tenga sobre éste.

Sin embargo las últimas recomendaciones con un nivel de evidencia es que la profilaxis antimicótica con fluconazol está indicada en aquellos pacientes prematuros de muy bajo peso al nacer (< 1000 gr).

En unidad de cuidados intensivos neonatales que tengan una tasa de Candidiasis invasiva de más o menos 15%, la dosis recomendada es de 306 mg/kg 2 veces por semana, teniendo en cuenta un buen seguimiento desde el punto de vista del desarrollo neurológico, aparición de cepas resistentes a fluconazol o efectos secundarios del fluconazol a largo plazo.

El tratamiento combinado empírico tiene sus bases en:

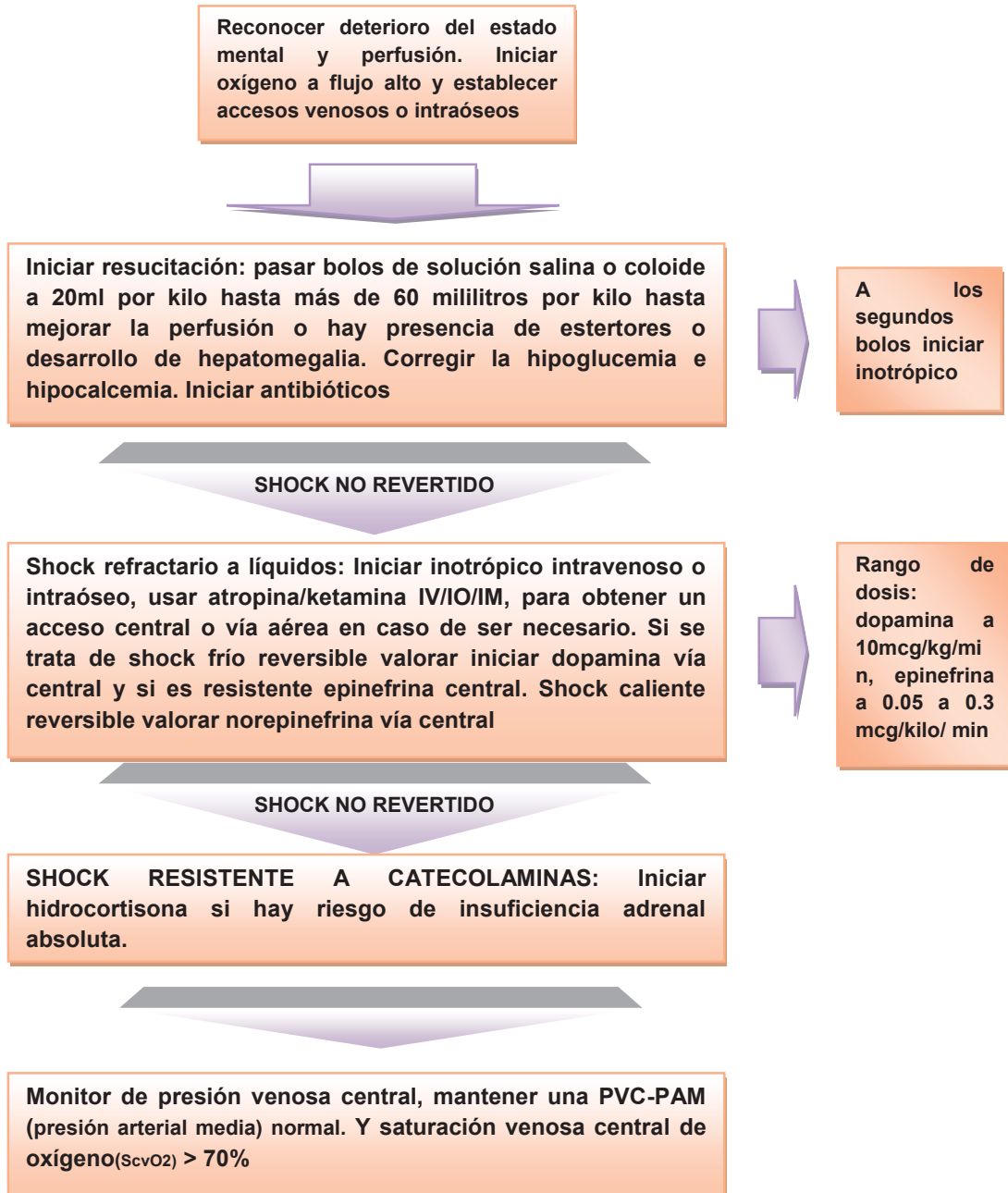
- Cubrir un amplio rango de posibilidades diagnósticas, incluida la infección por Gram negativos y Gram positivos, que puede ser difícil de distinguir en la práctica clínica.

- Debido a que puede haber bacteriemia polimicrobiana, el uso de dos agentes, en lugar de ser duplicativo, puede proporcionar tratamiento apropiado para las infecciones dobles.
- El uso de dos agentes puede prevenir la aparición de resistencia al eliminar pequeñas subpoblaciones resistentes a uno de los componentes de la combinación.
- Dos antimicrobianos pueden interactuar de forma aditiva o sinérgica y reforzar de esa manera la suma de las actividades antimicrobianas o, en el caso de sinergia, permitir reducir la dosis de un componente de la combinación, como el agente que puede ser tóxico.

TRATAMIENTO DE SHOCK SEPTICO:

El manejo inicial de choque inicia con evaluación y manejo de vía aérea la cual puede estar comprometida y obtener un acceso venoso rápido periférico o intravenoso. Cánula nasal de oxígeno humidificado, caliente y de flujo alto o bien presión positiva de la vía aérea. Iniciar con bolos de líquidos isotónicos, a 20 mililitros por kilo en pacientes sin hepatomegalia y si hay datos de congestión iniciar con inotrópico periférico el ideal es adrenalina en esta situación. Los antibióticos deben ser usados tan pronto posible. Examen de sangre deben obtenerse rápidamente para evaluar la glucosa sérica y calcio así como un hemocultivo. La hidrocortisona debe ser administrada a niños con alto riesgo de insuficiencia adrenal. Al final de 1 hora, estas intervenciones deben disminuir el índice de choque (frecuencia cardíaca /presión sistólica), un indicador de mejora de eyección ventricular izquierda. Este manejo resuelve el shock en el 90% de los casos. Si falla debe administrarse atropina + ketamina para intubación si presenta distress respiratoria y aplicar vía central. Y administrar norepinefrina para hipotensión y adrenalina para tratar el choque frío. Después de la intubación los recién nacidos pueden ser tratados con oxido nítrico inhalado para revertir la hipertensión pulmonar persistente.²¹

LINEAMIENTOS DE MANEJO DE SHOCK EN PACIENTE PEDIATRICO Y NEONATAL:



PREVENCION DE INFECCION NOSOCOMIAL

Lavado de manos

Disminuye infecciones nosocomiales, sin embargo, en ocasiones es difícil en países subdesarrollados donde hay falta de agua, jabón y lavamanos.

Nutrición

La sepsis neonatal se correlaciona con el uso de nutrición parenteral, especialmente cuando contiene lípidos intravenosos, se debe limitar el uso de estas soluciones, así como la permanencia de catéteres umbilicales por el tiempo mínimo posible; iniciar la alimentación enteral lo más pronto posible en los neonatos, si es pretérmino se comienza con dosis tróficas de leche idealmente materna.

Catéteres intravasculares

Existe una clara relación entre infección nosocomial y el uso de catéteres centrales; es un factor de riesgo para infecciones por *Staphylococcus* en especial los coagulasa-negativos.

Dentro de las medidas de prevención es la colocación con técnica aséptica. Se debe utilizar como antiséptico soluciones yodadas o clorhexidina.

Se debe remover de manera pronta cuando no sea necesario su uso o cuando haya cultivos repetidos del catéter positivos para *Staphylococcus aureus* o coagulasas negativos.

No se recomienda ordenar cultivos de "punta del catéter" ya que según datos del CDC de Atlanta, entre 20 a 25% están colonizadas.

Cuidados de la piel

No se recomienda la utilización profiláctica de emolientes, ya que se asocia a infecciones nosocomiales o bien por hongos.

Profilaxis antimicrobiana para Streptococcus agalactiae

Las recomendaciones emitidas por la CDC son las siguientes:

Cultivo vaginal y rectal selectivo para identificar *S. agalactiae* a las 35-37 semanas a toda mujer embarazada; excepto que la paciente presentara bacteriuria por *S. agalactiae* en el embarazo actual o que existiera el antecedente de enfermedad invasora por *S. agalactiae* en un hijo previo.

Se indica profilaxis antimicrobiana intraparto si existe:

- Bacteriuria por *S. agalactiae* en el embarazo actual.
- Antecedente de enfermedad invasora por *S. agalactiae* en un hijo previo.
- Resultado positivo del tamizaje en el embarazo actual (excepto si el parto se resolviera por cesárea electiva y en presencia de membranas íntegras).

Si el resultado del tamizaje resulta desconocido se administra profilaxis si:

- El trabajo de parto se desencadenó antes de las 37 semanas de gestación.
- Hay ruptura de membranas por un período mayor o igual a 18 horas.
- Se presenta fiebre mayor o igual a 38° C intraparto.

Profilaxis intraparto

- De elección: penicilina G sódica 5 000 000UI, endovenosa. Repetir 2 500 000 UI, endovenosa cada 4 horas hasta que se produzca el parto.
- De segunda elección: ampicilina 2 gramos endovenosa. Luego 1 gramo endovenosa cada 4 horas hasta que se produzca el parto.
- En caso de alergia a penicilina y derivados: cefazolina/cefalotina 2 gramos endovenosa, luego 1 g cada 8 horas hasta el parto, o bien, clindamicina 900 mg endovenosa cada 8 horas hasta el parto.
- En caso de alergia mayor a la penicilina y derivados. Clindamicina igual al esquema anterior.

- En caso de resistencia del EGB a la clindamicina: Vancomicina 1 g endovenosa cada 12 horas hasta el parto.

El manejo integral de sepsis neonatal en UCIN incluye:

- Oxigenoterapia.
- Ventilación mecánica
- Líquidos endovenosos
- Soporte inotrópico
- Alimentación parenteral.

CONTROVERSIAS EN SEPSIS NEONATAL

El uso de inmunoglobulina intravenosa

La actividad de la inmunoglobulina enriquecida con inmunoglobulina M se puede explicar por tres mecanismos:

1. Contiene varios anticuerpos que pueden proteger contra endotoxinas bacterianas y exotoxinas mediadas por la neutralización de antígeno.
2. La capacidad de opsonización de los anticuerpos contenidos en la inmunoglobulina puede estimular la fagocitosis e incrementar la actividad bactericida de los neutrófilos.
3. Resultados in vitro demuestra una actividad sinérgica con los antibióticos betalactámicos dado por su alto contenido de anticuerpos antibetalactamasas adicionado una mayor acción contra *Enterococcus*, *Staphylococcus* y *klebsiella*.

La concentración de inmunoglobulina en el recién nacido es similar a la del adulto, proviene de la madre por el paso transplacentario, si estos niveles caen hay mayor susceptibilidad a infecciones, sin embargo, el prematuro posee apenas 40% de las reservas de los recién nacidos a término.⁶

El síndrome séptico causa una letalidad de 40%, incrementa cuando el paciente se encuentra en shock séptico. Cuando un paciente se encuentra en

shock séptico se liberan citoquinas que incluyen factor de necrosis tumoral alfa (FNT-Alfa), interleucina 1 e interleucina 6, las dos primeras inducen hipotensión arterial. El uso de inmunoglobulinas en sepsis tiene el propósito de bloquear la cascada inflamatoria en sus inicios o en su desarrollo. Se han identificado 4 modalidades de intervención: inmunoglobulinas purificadas, anticuerpos monoclonales contra estructuras bacterianas, anticuerpos monoclonales contra mediadores de la respuesta inmune y antagonistas de receptores de citoquinas. Inmunoglobulinas poliespecíficas: contienen más del 90% de inmunoglobulina G en forma monomérica, poliespecíficas, Se clasifican en dos os que contienen IgG o bien IgM, y que contienen también inmunoglobulina A, su intervención de amplio espectro que permite antagonizar bacterias o sus componentes y modular la respuesta inmune. Los preparados comerciales de IGIV ejercen su acción a través de anticuerpos neutralizantes y opsonizantes contra bacterias, endotoxinas o exotoxinas de microorganismos específicos que permiten aumentar su depuración hepática o esplénica. Anticuerpos contra campylobacter jejuni, Yersinia enterocolitica, Staphylococcus aureus, enterococcus faecalis, streptococcus beta hemolíticos, pseudomonas aeruginosa y anticuerpos contra el lipopolisacárido, la toxina alfa de S. aureus y algunos superantígenos de Streptococcus pyogenes. Producen modulación de la actividad de linfocitos B y T (CD4+ Y CD8+) y la prevención de una excesiva activación del complemento. **Anticuerpos monoclonales contra estructuras bacterianas:** dirigidos contra componentes comunes de bacilos gramnegativos, sin cobertura sobre otros tipos de microorganismos, actúan sobre anticuerpos E5 y HA-1A dirigidos contra el lípido A de LPS. **Anticuerpos monoclonales contra mediadores de respuesta inmune:** Dirigidos a interrumpir la cascada inflamatoria mediante anticuerpos contra FNT-Alfa. **Antagonistas de receptores de citoquinas específicas:** Dirigidos a interrumpir la respuesta inflamatoria utilizando moléculas recombinantes similares a las sintetizadas en forma natural.³⁴

En un estudio realizado del primero de mayo de 1984 a 30 de Junio de 1986, 94 prematuros con edad gestacional menor o igual a 34 semanas y peso menor a 1500 gramos fueron divididos en dos grupos, uno de ellos

recibió Inmunoglobulina humana, solo fueron 46 prematuros recibieron 0.5 gramos por kilo de peso de inmunoglobulina humana en los días 1º, 2º, 3º, 7º, 14º, 21º y 28º días de vida. Producto utilizado VENOGAMMA polivalente que contiene: 50 gramos por litro de inmunoglobulina G, 0.3% de inmunoglobulina A, 10 UI por mililitro de inmunoglobulina E. Se comparo con 48 recién nacidos de la misma edad gestacional y mismo uso de antimicrobianos combinados y con los mismos factores de riesgo a infección. Discusión Muchos prematuros tienen deficiencia de inmunoglobulina IgG, ya que la transferencia de inmunoglobulina G materna incrementa después de la 32 a 33 semanas de gestación. Sin embargo, la adquisición placentaria de IgG no protege contra todos los patógenos, pero la inmunoglobulina intravenosa reduce la sepsis en prematuros con hipogamaglobulinemia.³⁵

La inmunoglobulina es un hemoderivado, una concentración de globulinas, IgG, extraído de plasma humano producto liofilizado. Indicación: neonatos pretérmino con bajo peso al nacer y alto riesgo para la profilaxis y tratamiento adyuvante en infecciones intrahospitalarias.^{35,36}

La dosis de ataque 200 a 500 miligramos por kilo, con dosis de mantenimiento 25 miligramos kilo semana. Su uso correcto es en prematuros con efectividad en un 8%, tipo de inmunoglobulina hiperinmune. Tratamiento de sepsis por gram negativos, o bien infección neonatal por Streptococo grupo B.

18

Esquemas de dosificación: Se ha demostrado que los niveles de inmunoglobulinas IgG e IgM en pacientes con sepsis están severamente deprimidos.

En caso de sepsis:

IGIV (flebogamma). 0.75 a 1 gramo/kilo divididos en 2 a 4 días consecutivos. Habitualmente una dosis mayor el primer día. Administración endovenosa a una velocidad de 0.01 a 0.02 ml/kg/min durante los primeros 30 min y luego a 0.04 ml/kg/min.

IGMAIV (pentaglobin): 5 ml kilo día por 3 días. Administrar en infusión de 0.4 ml/kg /hora

En caso de síndrome de shock tóxico estreptocóccico:

IGIV (flebogamma): 2 gramos /kilo dividido en 3 días, con una dosis mayor el primer día (1gramo/kilo).

Riesgos y efectos adversos de las inmunoglobulinas poliespecíficas: Complicaciones no anafilácticas: calofríos, cefalea, dorsalgia, malestar general, fiebre, rash cutáneo, náuseas, parestesias hipo o hipertensión. Se presenta en los primeros 30 minutos de la administración. Las reacciones anafilácticas pueden verse en los pacientes que presentan un déficit absoluto de IgA, en los cuales la administración de Ig IV con altos niveles de IgA puede inducir la síntesis de IgE específicas anti-IgA.

Efectos adversos de anticuerpos monoclonales: Rash 2 al 3%, hipotensión arterial y shock anafiláctico.

Efectos adversos de los antagonistas de citoquinas: únicamente rash. (8)

La eficacia clínica de las inmunoglobulinas poliespecíficas o anticuerpos monoclonales para tratar pacientes con sepsis severa o shock séptico es aún motivo de controversia después de haberse desarrollado numerosos ensayos clínicos. La evidencia sostiene que las inmunoglobulinas G poliespecíficas reducen la mortalidad en estos pacientes, siendo este efecto mayor para las inmunoglobulinas enriquecidas con IgM. Las mejores indicaciones son sepsis postquirúrgicas o pacientes con shock tóxico estreptocóccico.³⁴

Proteína C activada recombinante humana

Se ha mostrado que la proteína C activada recombinante reduce la mortalidad en la sepsis grave en adultos, sin embargo, no se han encontrado estudios controlados en este grupo etario.⁶

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1. ¿Cuál es la frecuencia por edad gestacional y sexo de sepsis en recién nacidos que ingresan al servicio de Neonatología?
2. ¿Cuáles son las principales manifestaciones clínicas y alteraciones de laboratorio en el paciente infectado?
3. ¿Cuál es la incidencia de recién nacidos que ingresan al servicio de neonatología con síndrome de respuesta inflamatoria?
4. ¿Cuáles son las bacterias más frecuentemente aisladas durante el estudio?
5. ¿Cuál es la duración de estancia intrahospitalaria en el servicio de neonatología?
6. ¿Incidencia de sepsis temprana, tardía y nosocomial en los pacientes estudiados?
7. ¿Cuál es el lugar de origen más frecuente de neonatos ingresados al servicio de terapia intensiva?

3. JUSTIFICACION

La sepsis neonatal es una causa de alta mortalidad en el Servicio de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Infantil de Morelia.

Sabemos que la incidencia de esta patología es de 1 a 11 por 1000 recién nacidos vivos. Sin embargo, esta cifra se incrementa considerablemente en recién nacidos de bajo peso, en los que se ha informado una incidencia de 1 por 250 neonatos prematuros, de ahí la importancia de un manejo oportuno de esta patología, asimismo, en las unidades de cuidados intensivos neonatales se han comunicado frecuencias de sepsis neonatal de 10 hasta 36%. Esto se relaciona con la supervivencia de niños cada vez más pequeños, los cuales necesitan ser invadidos para lograr alimentación adecuada, apoyo ventilatorio, vigilancia correcta. De igual manera, algunas prácticas de obstetricia y ginecología han influido en la incidencia de sepsis neonatal; así, por ejemplo, los embarazos múltiples u otras intervenciones ginecológicas, pueden incrementar el riesgo de infección, esto en contraste con la atinada intervención de utilizar antibióticos prenatales en algunas condiciones como rotura prematura de membranas, casos de corioamnionitis, colonización genital con estreptococo del grupo B y otros, que han disminuido la incidencia de infección neonatal. El uso de ampicilina parto como profilaxia contra estreptococo ha resultado eficaz para disminuir el riesgo de infección neonatal por estreptococo del grupo B; sin embargo, datos recientes del Center for Disease Control(CDC) de Estados Unidos han levantado una bandera de precaución, ya que esta medida ha incrementado la aparición de cepas de E. coli resistentes a ampicilina en pacientes con sepsis neonatal y más aún, en estos casos la mortalidad ha sido muy elevada, hasta 41%. Debido a estos datos, es necesario revalorar esta medida de manera cuidadosa, ya que la mortalidad es muy alta cuando los pacientes tienen datos clínicos de shock séptico, debemos identificar de forma temprana pacientes con alto riesgo a sepsis por antecedentes maternos o bien, datos clínicos de síndrome de respuesta inflamatoria, para su manejo oportuno, así como identificar, el germen más frecuentemente aislado en la sala de cuidados intensivos ya que varía de

acuerdo al hospital y nivel de atención y la sensibilidad más frecuente identificada, sin olvidar medidas preventivas, del personal médico para evitar sepsis nosocomial.

Por tanto, la finalidad de este estudio, identificar los germenos aislados a su ingreso a Unidad de Cuidados Neonatales, sin olvidar que en este hospital se da atención de pacientes referidos de otros hospitales de concentración, además de que en este hospital no hay atención de parto, por tanto por medio de este estudio identificaremos tipo de sepsis más frecuente temprana, nosocomial o tardía y evidencia clínica del manejo de doble esquema antimicrobiano.

4. OBJETIVOS:

1. Conocer la frecuencia por edad gestacional y sexo de sepsis en recién nacidos que ingresan al servicio de Neonatología
2. Identificar las principales manifestaciones clínicas y alteraciones de laboratorio en el paciente infectado
3. Determinar la incidencia de recién nacidos que ingresan al servicio de neonatología con síndrome de respuesta inflamatoria
4. Identificar las bacterias más frecuentemente aisladas durante el estudio
5. Estimar duración de estancia intrahospitalaria en el servicio de neonatología
6. Determinar Incidencia de sepsis temprana, tardía y nosocomial en los pacientes estudiados
7. Valorar lugar de origen más frecuente de neonatos ingresados al servicio de terapia intensiva neonatal

5. HIPOTESIS

Todo paciente que ingresa al servicio de Neonatología del Hospital Infantil de Morelia con factores de riesgo, datos clínicos y laboratoriales para sepsis está justificado el doble esquema antimicrobiano aun sin contar con reporte de hemocultivo para mejorar su pronóstico vida.

6. MATERIAL Y METODOS

TIPO DE TESIS: Prospectiva, científica

- Todo recién nacido que ingrese al servicio de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en un período del 1º de Agosto a 31 de Diciembre del 2011.
- A todo recién nacido que ingrese en este periodo debe realizarse a su ingreso y a los 8 días estancia hemocultivo y biometría hemática
- Tomar hemocultivo de acuerdo a técnica siguiente:

A. MATERIAL NECESARIO.

- Frascos de hemocultivo proporcionados por el Laboratorio de Microbiología.
- Ligadura de goma.
- Jeringas y agujas de punción
- Gasas estériles.
- Guantes estériles.
- Alcohol etílico o isopropílico al 70%.
- Yodo povidona al 10%.

B. OBTENCION DE LA MUESTRA.

El procedimiento de extracción de sangre para la realización de hemocultivos se debe realizar cumpliendo las máximas precauciones de asepsia.

1. Lavarse las manos.
2. Colocar ligadura y campo estéril.
3. Palpar la vena a puncionar.
4. Realizar antisepsia con alcohol 70% en una zona de piel de unos 10 cm de diámetro alrededor del sitio de punción. Se comenzará por el centro y se irán haciendo círculos concéntricos hacia el exterior.
5. Repetir el procedimiento utilizando Yodo povidona al 10%.
6. Dejar actuar 1-2 minutos, esto es : hasta que se seque el antiséptico sobre la piel.

7. Mientras actúa el yodo, desinfectar el tapón de goma del frasco de hemocultivo con alcohol 70%.
8. Colocarse los guantes estériles.
9. Extraer la sangre sin tocar en ningún momento el campo desinfectado. Si fuera necesario palpar nuevamente la vena se cambiarán los guantes estériles y se realizará nueva antisepsia de piel.
10. Inyectar directamente la sangre en el frasco. No es necesario cambiar de aguja.
11. Mover los frascos para que la sangre y el medio de cultivo se mezclen.
12. Para frascos de sistemas automatizados, retirar las tirillas de las botellas y pegarlas en la hoja de pedido correspondiente al paciente. En ningún caso se rotulará o pegará ningún tipo de etiqueta adhesiva sobre los códigos de barras de las botellas.

C. VOLUMEN DE LA MUESTRA.

En caso de neonatos y niños pequeños en que no se pueden obtener volúmenes grandes de sangre, es suficiente una cantidad 1-5 ml por frasco. En estos casos se utilizan botellas de hemocultivo pediátrico.

D. NÚMERO DE MUESTRAS.

Dos hemocultivos por paciente, previos al tratamiento antimicrobiano. El intervalo de tiempo entre las extracciones es suficiente con una hora, pero cuando exista una gran urgencia en iniciar el tratamiento, este intervalo puede acortarse hasta 15 minutos o se pueden extraer dos muestras simultáneas de diferentes sitios de punción. En caso de *endocarditis subaguda* se recomienda aumentar a tres frascos de hemocultivo repartidos en 24 horas y en caso de que la primera serie sea negativa, obtener tres muestras más al día siguiente. Si el paciente está recibiendo antibióticos puede ser necesario obtener otra serie de hemocultivos al tercer día.

E. TRANSPORTE.

Deben enviarse en forma inmediata al laboratorio una vez finalizada la serie. Mientras, mantener a temperatura ambiente. Nunca debe refrigerarse ni congelarse.

F. OBSERVACIONES.

- Cuando no haya venas accesibles puede realizarse la extracción de sangre arterial. No son adecuadas las muestras extraídas a través de catéteres.
- En caso de sospecha de determinados microorganismos (*Brucella* spp, Leptospiras, Micobacterias, Hongos, etc.) ponerse en contacto con el Laboratorio de Microbiología.
- En caso que el paciente esté recibiendo antibióticos realizar la toma previo a la administración de la dosis de antimicrobiano.
- Si se evita conversar durante la toma de la muestra no es necesario colocarse tapabocas.
- En sala de inmunodeprimidos sí es aconsejable el uso de gorro y tapabocas.

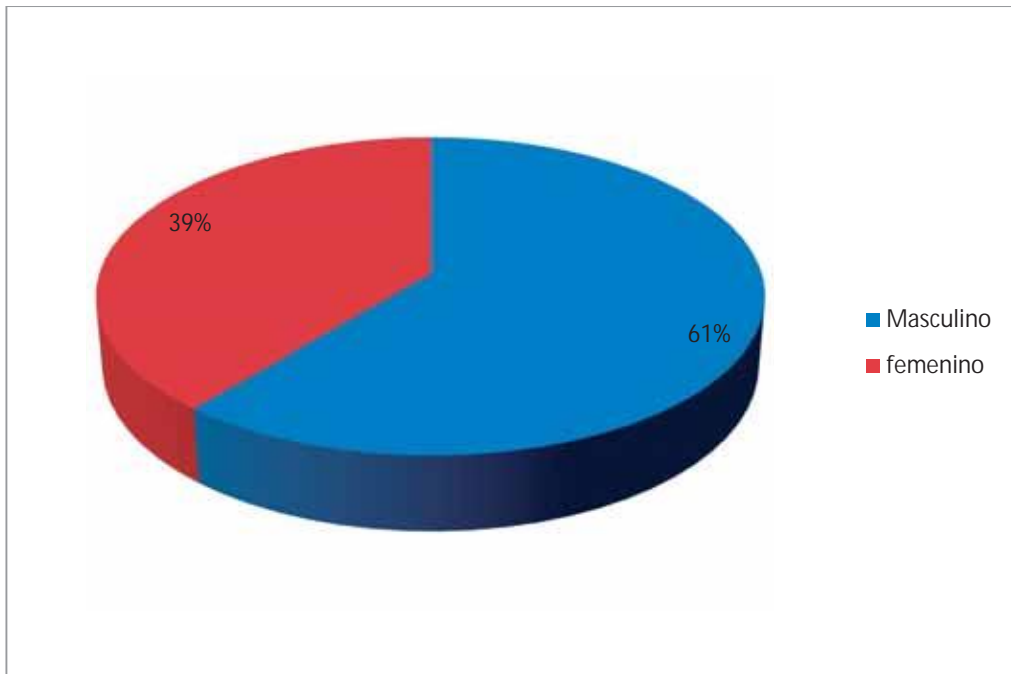
7. RESULTADOS

Se estudiaron 67 pacientes los cuales ingresaron al servicio de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal en el período comprendido en el mes de Agosto a Diciembre del 2011, de los cuales un 61.2% son sexo masculino total de 41 pacientes y un 38.8% del sexo femenino total de 26 pacientes.

Tabla 1. Frecuencia de ingresos a Unidad de terapia intensiva neonatal por sexo:

SEXO	NUMERO	%
MASCULINO	41	61.2
FEMENINO	26	38.2
TOTAL	67	100

Grafica 1. Porcentaje de ingresos a la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal:



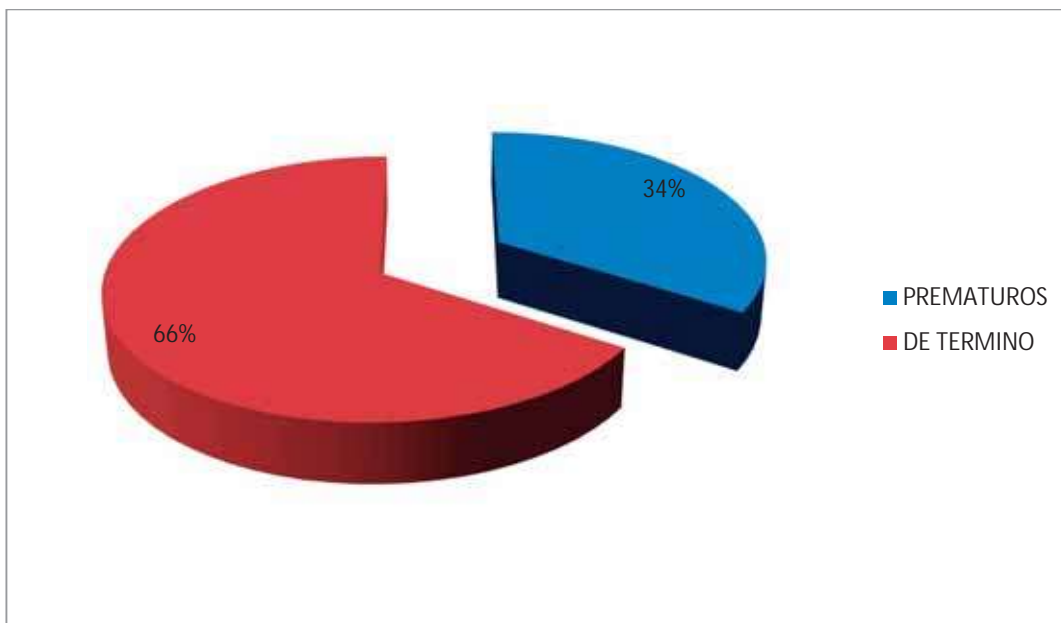
DISTRIBUCION POR EDAD GESTACIONAL

Tomando en cuenta que la edad gestacional es un factor de riesgo para sepsis, de los pacientes estudiados se identificaron 23 prematuros con un porcentaje 34% y 44 pacientes de término 66% a su ingreso al servicio de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

Tabla 2. Distribución por edad gestacional a su ingreso al servicio de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

EDAD GESTACIONAL	NUMERO	PORCENTAJE
PREMATURO	23	34
DE TERMINO	44	66
TOTAL	67	100

Grafica 2. Distribución por edad gestacional a su ingreso al servicio de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales



DISTRIBUCION POR MUNICIPIOS:

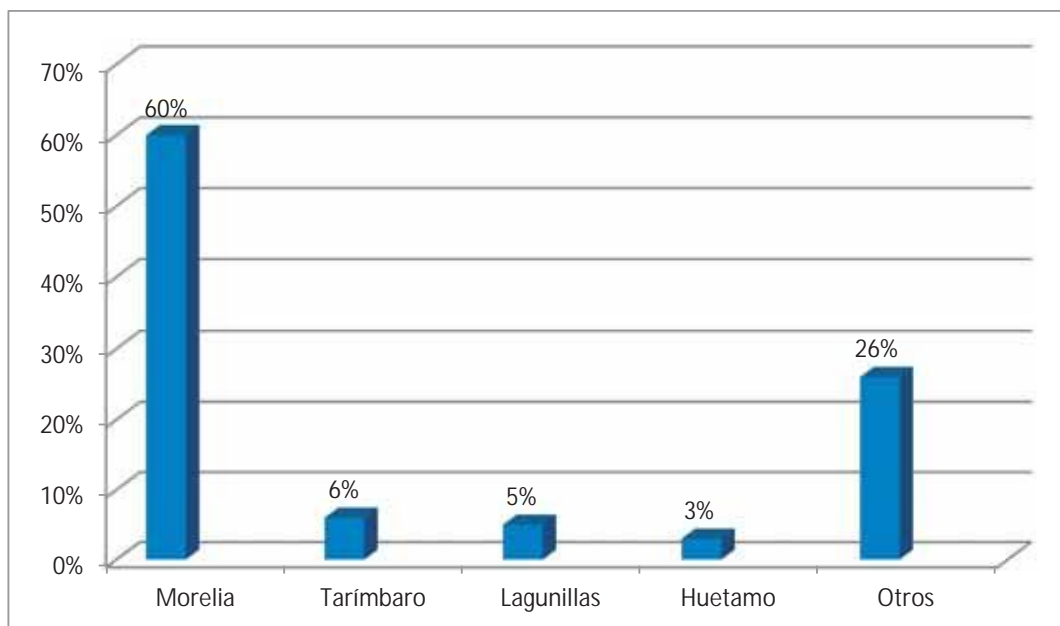
De los pacientes estudiados, todos nacidos en Michoacán, en su mayoría se trata de originarios de Morelia, o de municipios cercanos: dando un total de 28 de 67 pacientes originarios de Morelia, 8 pacientes originarios de Tarímbaro y 6 de Lagunillas.

Con los siguientes porcentajes:

Tabla 3. Distribución por municipio de pacientes ingresados en el Servicio de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

MUNICIPIO	NUMERO	PORCENTAJE
Morelia	40	60%
Tarímbaro	4	6%
Lagunillas	3	5%
Huetamo	2	3%
Otros	18	26%
TOTAL	67	100%

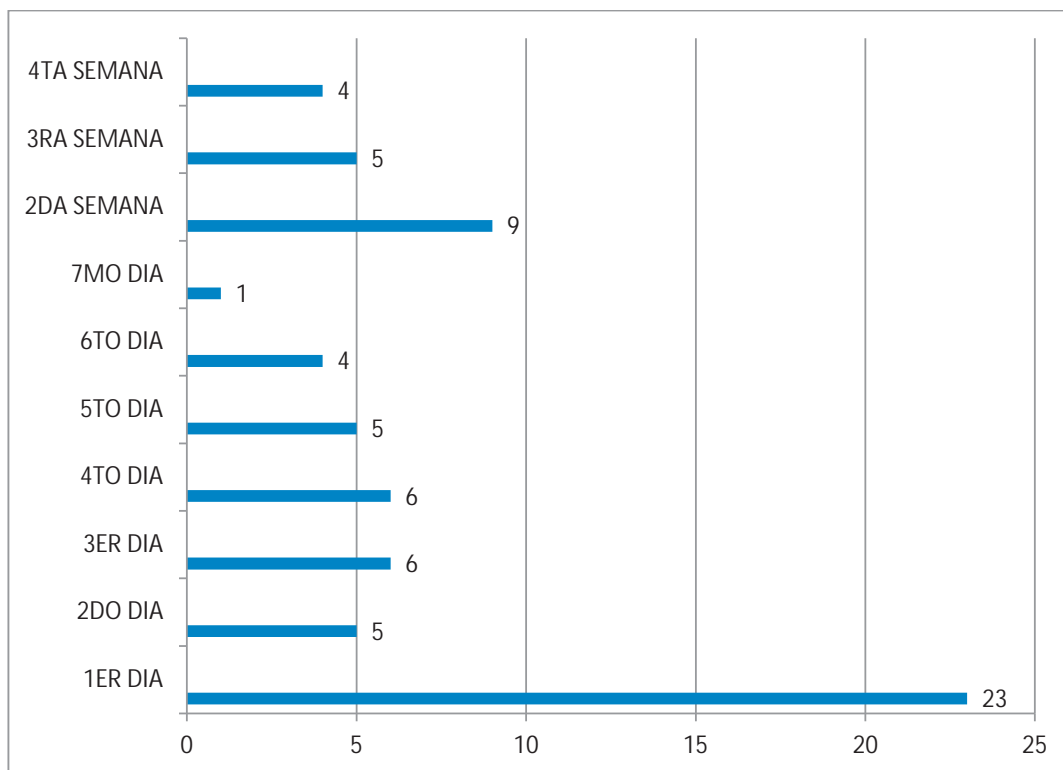
Grafica 3. Lugar de origen pacientes que ingresan al servicio de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.



EDAD DE INGRESO AL SERVICIO DE UCIN

Se debe recordar que en el Servicio de Terapia Intensiva Neonatal se reciben pacientes que nacen en otra unidad, por tanto, dentro de los pacientes ingresados 23 se recibieron en el primer día de vida extrauterina, en la primera semana de vida 50 pacientes y el resto en las 2da, 3ra y 4ta semana de vida extrauterina

GRAFICA 4. EDAD DE INGRESO AL SERVICIO DE UCIN.



A pesar que se reciben pacientes nacidos en otras unidades hospitalarias, la mayoría de los pacientes ingresados en este período de estudio, ingresaron el primer día de vida extrauterina. De ahí, la importancia de iniciar manejo oportuno con antimicrobianos en aquellos pacientes que cuenten con antecedentes maternos de infecciones repetitivas, o bien, aquellos nacidos en medios no adecuados o con alto riesgo a infección, por ejemplo, en el caso de parto fortuito.

Total de referidos de otra institución:

Todos los pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales fueron referidos de diferentes centros: medio privado, hospital de segundo nivel, clínica rural, y pacientes que ingresaron por el servicio de urgencias de esta institución.

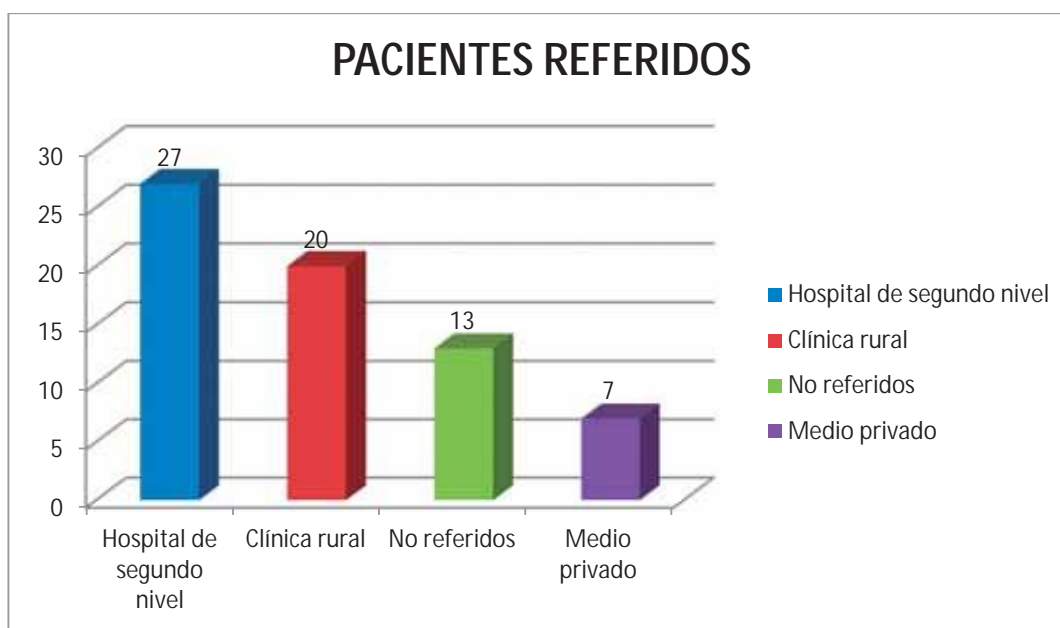
Medio privado: 7

Hospital de segundo nivel: 27

Clínica Rural: 20

No referidos (servicio de urgencias): 13

Grafica 5. Pacientes referidos que ingresaron a UCIN, en el período estudiado:



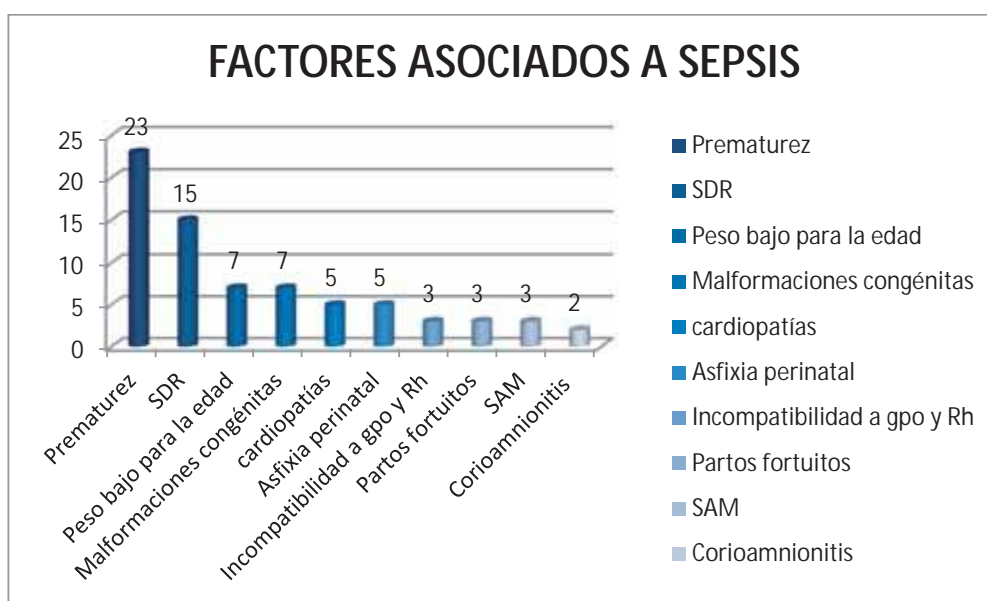
FACTORES DE RIESGO NEONATAL PARA SEPSIS:

Dentro de los factores de riesgo asociados a sepsis que se identificaron en los pacientes que ingresaron al servicio de UCIN sobresalen los comentados en la siguiente tabla.

Tabla 4. Factores asociados a sepsis en pacientes estudiados:

FACTOR	Número de casos
PREMATUREZ	23
Síndrome de dificultad respiratoria	15
Peso bajo para edad gestacional	7
Cardiopatías	5
Malformaciones congénitas	7
Asfixia perinatal	5
Incompatibilidad a grupo y Rh	3
Partos fortuitos	3
Síndrome de aspiración de meconio	3
Corioamnionitis materna	2

GRAFICA 6. Se representa en grafica presencia de factores asociados a sepsis en los pacientes ingresados a Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal:



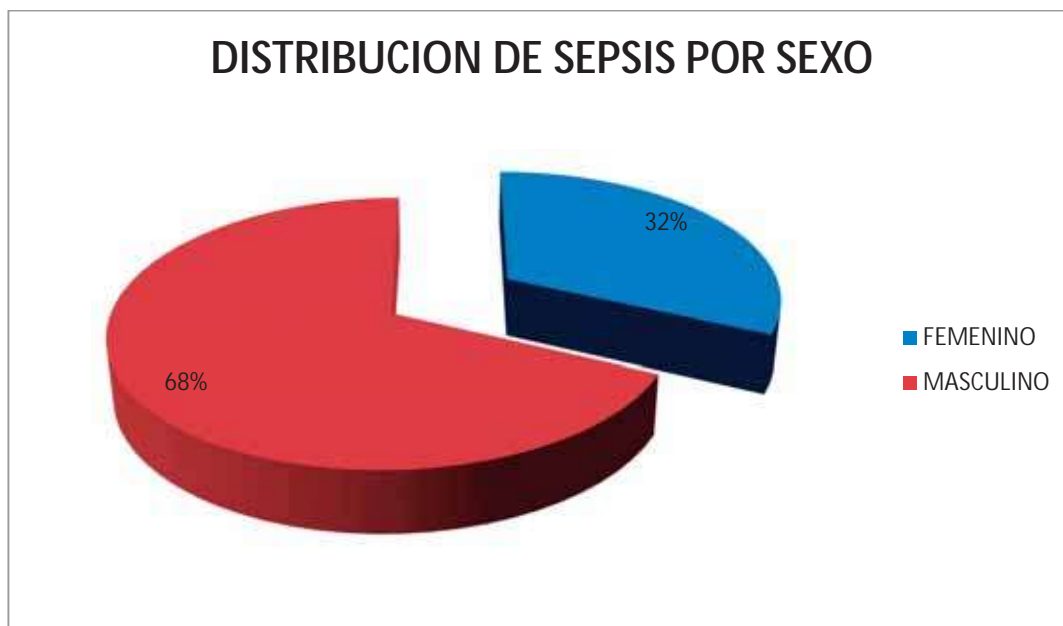
DISTRIBUCION DE SEPSIS POR SEXO:

De los pacientes estudiados, se identificaron en total 19 pacientes con datos de respuesta inflamatoria y hemocultivos confirmados únicamente en 10 de los 19 pacientes, de los cuales 13 fueron niños y 6 niñas.

Tabla 5. Distribución de pacientes sépticos por sexo:

SEXO	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
FEMENINO	6	32%
MASCULINO	13	68%
TOTAL	19	100%

Gráfica 7. Distribución de pacientes sépticos por sexo.



SINDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA:

Solo fue identificado en 16 pacientes, tomando en consideración que 2 o más criterios es igual a síndrome de respuesta inflamatoria.

Tabla 6. Criterios de síndrome de respuesta inflamatoria:

Variable	Edad:0-7 días	Edad: 8-30días
Frecuencia Cardíaca(lat x min)	>180 ó <100	>180 ó <100
Frecuencia respiratoria(respiraciones Por minuto)	>50	>40
Leucocitos(cel/L)	>34,000	>19,500 ó <5,000
Temperatura	<36 ó >38.5	<36 ó >38.5
Bandas (%)	>10%	>10%

A su ingreso al servicio de UCIN: solo 16 pacientes presentaron datos de respuesta inflamatoria:

Tabla 7. Datos de respuesta inflamatoria a su ingreso al Unidad de cuidados intensivos, primeras 72 horas de vida.

Variable	Edad:0-7 días Número de pacientes	Edad: 8-30días Número de pacientes
Frecuencia Cardíaca(lat x min)	1	0
Frecuencia respiratoria(respiraciones Por minuto)	4	1
Leucocitos(cel/L)	1	4
Temperatura	4	3
Bandas (%)	4	2

Por tanto, a su ingreso a terapia intensiva neonatal los principales datos de respuesta inflamatoria identificada eran leucocitosis, leucopenia, fiebre y bandemia.

Tabla 8. Pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal temprana:

Variable	INPer	Número de pacientes
Leucocitos (m/L)	>30,000 ó <7,500	3
Proteína Reactiva (mg/dl)	C >10	0
Neutrófilos x (10 ³ ml)	>1,750	2
Plaquetas	<100,000	4
RPM	>12	1
Corioamnioitis	Presente	2

Dos o más criterios nos hablan de sepsis neonatal temprana: solo 4 pacientes de acuerdo a estos criterios presentaron sepsis temprana.

En búsqueda de sepsis tardía se investiga a pacientes con datos de respuesta inflamatoria posterior a 72 horas de vida extrauterina:

Tabla 9. Datos de respuesta inflamatoria en pacientes mayores de 72 horas de vida extrauterina.

Variable	Edad:0-7 días	Número pacientes	Edad: 8-30días	Número pacientes
Frecuencia Cardíaca (lat x min)	>180 ó <100	3	>180 ó <100	1
Frecuencia respiratoria (respiraciones Por minuto)	>50	1	>40	1
Leucocitos (cel/L)	>34,000	0	>19,500 ó <5,000	2
Temperatura	<36 ó >38.5	1	<36 ó >38.5	2
Bandas (%)	>10%	1	>10%	3

Pacientes con datos respuesta inflamatoria sistémica posterior a 72 horas de vida extrauterina: 8

Los principales datos de respuesta inflamatoria identificados en los pacientes con sospecha de sepsis tardía taquicardia y bandemia.

Tabla 10. Pacientes con diagnóstico de sepsis tardía:

ITEM	NOSEP-1	Número de pacientes
Temperatura (°C)	>38.2	1
Proteína C Reactiva	>14	0
Neutrofilos	>50%	1
Nutrición parenteral	>14 días	2
Plaquetas	<150,000	1

Factor asociado en pacientes con sepsis tardía el uso de nutrición parenteral por más de 14 días.

RESULTADOS DE HEMOCULTIVO:

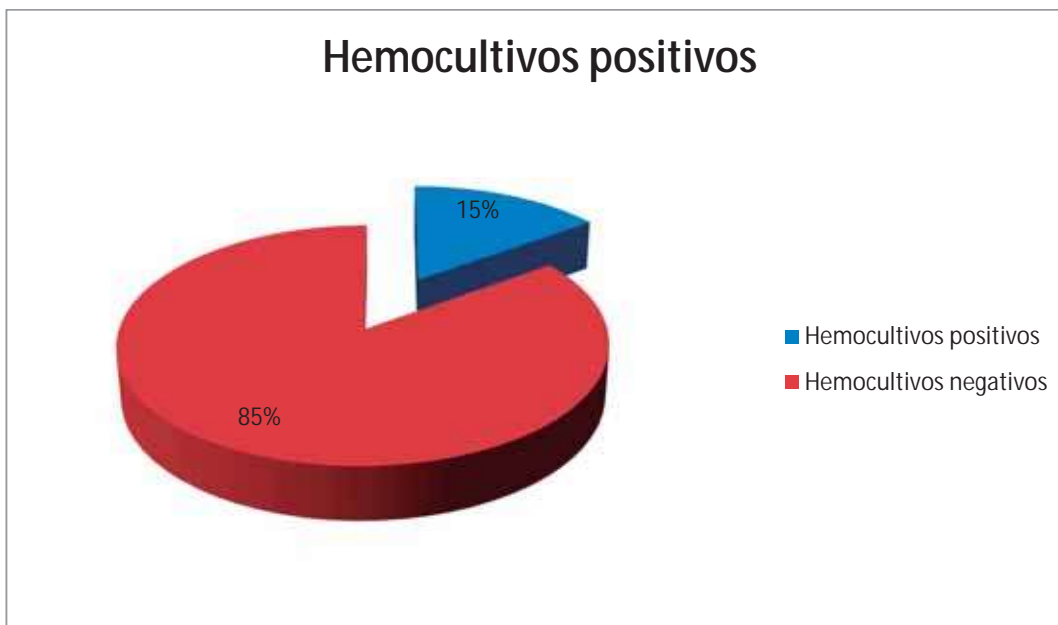
Tabla 11. Hemocultivos tomados durante el período comentado.

Hemocultivos	Número de pacientes
Hemocultivos tomados al ingreso a UCIN	67
Hemocultivos tomados a los 8 días de estancia intrahospitalaria	20
Estudios tomados posteriormente a 48 hrs de estancia intrahospitalaria ante sospecha de sepsis	10
Total de hemocultivos tomados	97

RESULTADOS OBTENIDOS DE HEMOCULTIVOS:

Total de hemocultivos positivos 10 (15% de los pacientes estudiados)

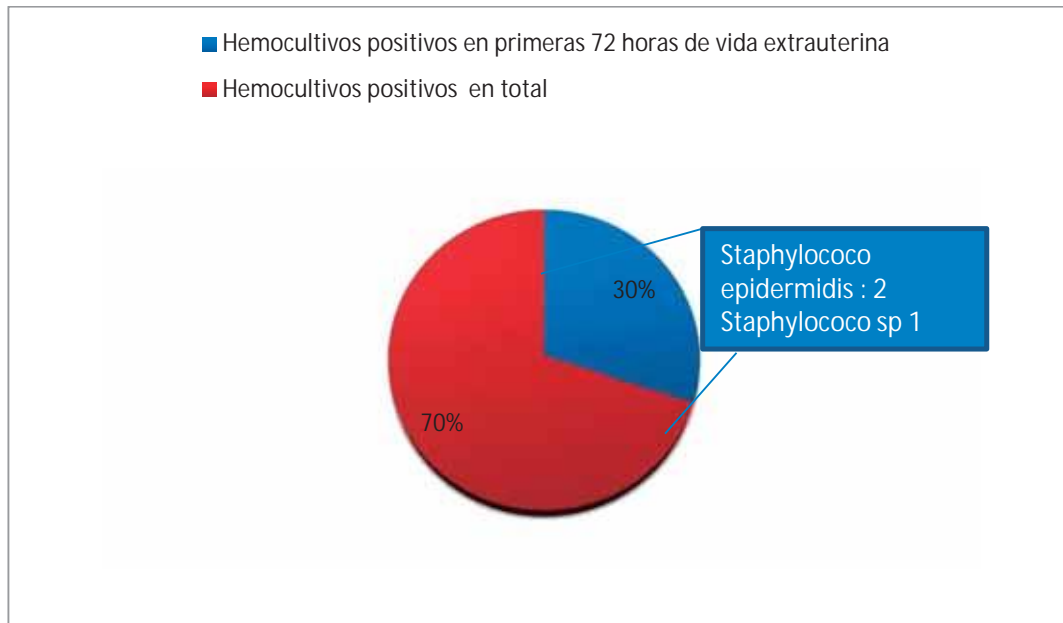
Gráfica 8. Porcentaje de hemocultivos positivos:



Hemocultivos positivos en primeras 72 horas de vida extrauterina: 3

Se identificaron 3 hemocultivos positivos en las primeras 72 horas de vida extrauterina, lo cual nos sugiere diagnóstico de sepsis temprana: de estos el germen aislado en dos de los 3 pacientes fue *Staphylococo epidermidis*:

Gráfica 9. Sepsis temprana



Se confirmaron en 3 pacientes sepsis temprana por hemocultivo de los 8 pacientes que presentaron datos de respuesta inflamatoria en las primeras 72 horas de vida extrauterina

Hemocultivos positivos posterior a 72 horas de vida extrauterina:

De los hemocultivos tomados posterior a 72 horas de vida extrauterina se identificaron 7 hemocultivos positivos, lo cual representa el 70% del total de hemocultivos positivos, de los cuales el germen que más se aisló fue Staphylococo sp en 2 pacientes y en segundo lugar Candida en 3 pacientes.

Lo que nos indica que en los pacientes estudiados, es más frecuente la sepsis tardía, la cual puede estar asociada a sepsis intrahospitalaria.

Gráfica 10. Sepsis tardía

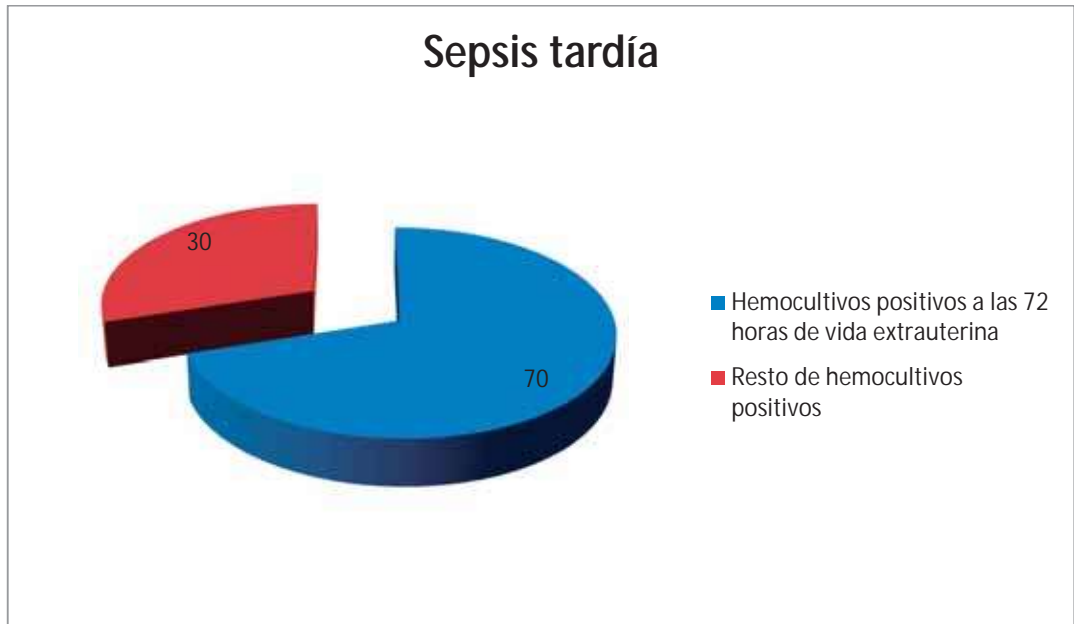


Tabla 12. De los hemocultivos positivos a las 72 horas se identificaron los siguientes gérmenes:

GERMEN AISLADO	NUMERO DE PACIENTES
Candida sp	1
Pseudomona aeruginosa	1
Staphylococo epidermidis	1
Candida krusei	1
Staphylococo sp	2
Candida no albicans	1

Hemocultivos positivos posterior a 48 horas de estancia intrahospitalaria:

Se tomaron hemocultivos a pacientes con sospecha de sepsis posterior a 48 horas de estancia intrahospitalaria identificando en 4 de 10 en los que solicitaron germen aislado, por tanto de los hemocultivos positivos que se identificaron el 40% está asociado a sepsis nosocomial.

Gráfica 11. Sepsis nosocomial.

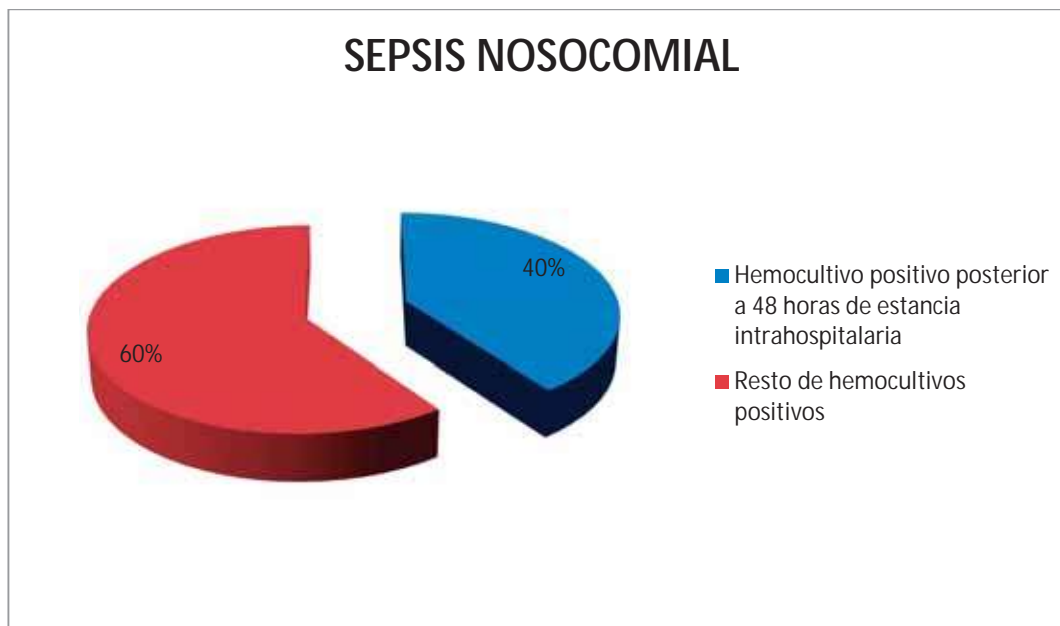
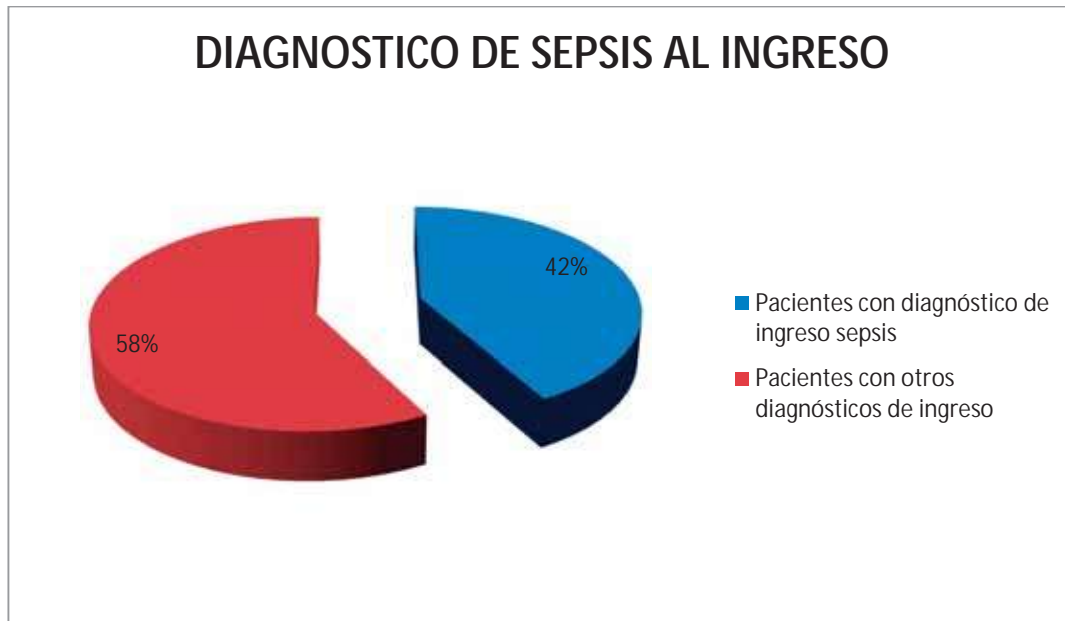


Tabla 13. Gérmenes aislados en pacientes con sepsis nosocomial

GERMEN	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE EN RELACION A TOTAL DE HEMOCULTIVOS POSITIVOS
Candida sp	1	10%
Pseudomona aeruginosa	1	10%
Candida Krusei	1	10%
Candida no albicans	1	10%
TOTAL	4	40%

- Sin embargo 28 pacientes ingresaron con diagnóstico de sepsis neonatal de los cuales 19 pacientes tenían datos de sepsis por laboratorio o bien por clínica 16 tenían datos de respuesta inflamatoria solo en 10 se aisló germen en hemocultivo por tanto, en 9 pacientes se descarto sepsis neonatal.
- 42% de los pacientes que ingresaron a UCIN tenían diagnóstico de sepsis neonatal

Gráfica 12. Porcentaje de pacientes con diagnóstico de ingreso de sepsis:

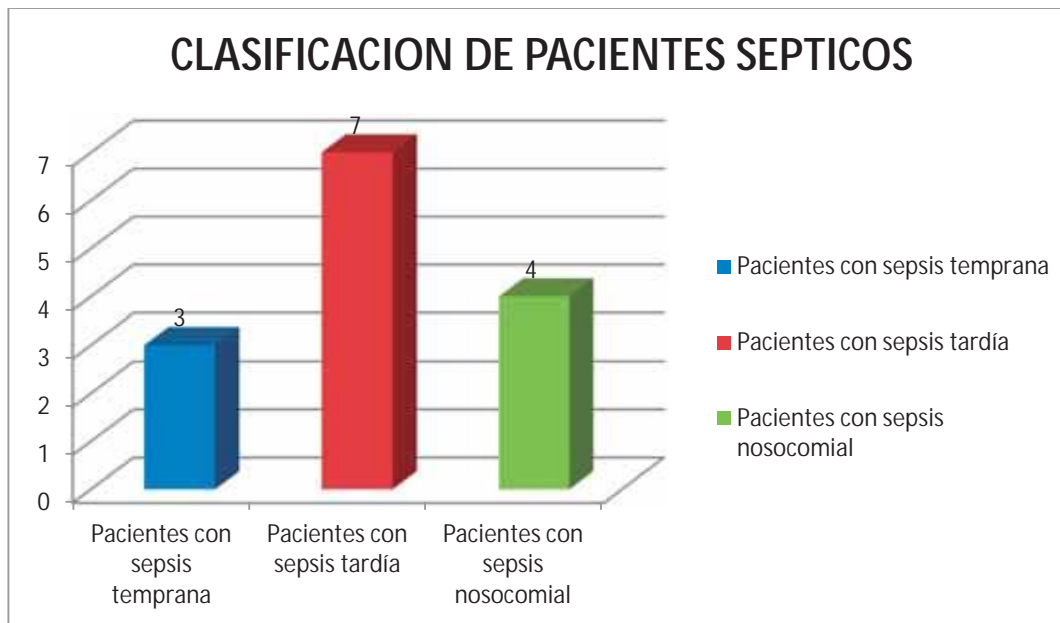


TIEMPO DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA: media de 6 días, varía de 2 días hasta 1 mes.

DISTRIBUCION DE SEPSIS DE ACUERDO A LOS DIFERENTES TIPOS CONFIRMADOS POR HEMOCULTIVO:

Sepsis neonatal temprana: 3 pacientes
 Sepsis neonatal tardía: 7 pacientes
 Sepsis neonatal nosocomial: 4 pacientes

Gráfica 13. CLASIFICACION DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE SEPSIS:



- **La mortalidad de los pacientes estudiados fue de 6% fallecieron 4 pacientes de 67 pacientes estudiados por las siguientes causas:**

Causas de muerte	Número de pacientes fallecidos
Complicaciones de membrana hialina	1
Encefalopatía hipóxico-isquémica secundario a asfixia perinatal	1
Síndrome de Down + sepsis tardía	1
Asfixia perinatal+ síndrome de respuesta inflamatoria sistémica + sepsis temprana	1
Total de fallecidos	4

- **Mortalidad por sepsis en el periodo estudiado 3% del total de pacientes estudiados, y de los cuales todos los pacientes que tenían antecedentes perinatales positivos para sepsis y hemocultivos positivos**

Gráfica 14. Mortalidad por sepsis en pacientes estudiados



8. Discusión

SEXO: De los pacientes estudiados, que fueron 67, se tuvo un alto porcentaje de pacientes del sexo masculino 61.2% contra 38.2% del sexo femenino; de los pacientes identificados con sepsis fueron 19 de los cuales como se comenta en la literatura hay un alto porcentaje de pacientes del sexo masculino en este caso un 68% de los pacientes afectados y un 32% del sexo femenino.

EDAD GESTACIONAL: De los pacientes ingresados en el período de estudio, se obtuvo como resultado un 66% de pacientes de término y 34% de pacientes pretérmino, esto debido, a que en este hospital no hay atención de partos, muy probablemente. De todos los pacientes que ingresaron a Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales 50 pacientes de los 67 pacientes ingresaron en la primera semana de vida extrauterina.

LUGAR DE ORIGEN: Cabe destacar que todos los pacientes nacieron en Michoacán, con predominio los nacidos en Morelia y lugares cercanos, los cuales tienen mayor posibilidades de acudir a esta institución, por la cercanía, sin embargo, esto nos indica que la mayoría de los pacientes dependen de un nivel socioeconómico medio predominantemente.

REFERENCIA: Todos los pacientes que ingresaron en el servicio de Terapia Neonatal, fueron referidos de hospitales de segundo nivel, clínicas rurales y hospitales privados, predominando los referidos de hospitales de segundo nivel de atención, pertenecientes a secretaría de Salud, cabe destacar nuevamente que en el hospital no hay atención de partos, y algunos de los pacientes que ingresaron, acudieron al servicio de urgencias, por lo que no fueron referidos.

FACTORES DE RIESGO: Dentro de los factores de riesgo identificados para sepsis neonatal, se encuentra la *prematurez* y factor asociado a la misma síndrome de dificultad respiratoria, esto ya se menciona en la literatura, cuando, se comenta que la sepsis neonatal afecta a 19 de cada mil prematuros que nacen. Las alteraciones inmunitarias están relacionadas con la edad gestacional; mientras mayor sea el grado de prematuridad, mayor es la inmadurez inmunológica y, por ende, aumenta el riesgo de infección. La transferencia placentaria materna de IgG al feto comienza a las 32 semanas de gestación; por lo que los niños prematuros tienen significativamente menores niveles de anticuerpos IgG que los niños nacidos de término. También debemos comentar que el resto de los pacientes, presentaba retraso en el crecimiento, malformaciones congénitas, cardiopatías entre otras.

SINDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTEMICA: Se identificaron 16 pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de los cuales 8 de ellos presentaron respuesta inflamatoria previo a 72 horas de vida extrauterina y 8 posterior a 72 horas de vida extrauterina. Los síntomas que presentaron los recién nacidos fueron muy inespecíficos ya que algunos pacientes únicamente presentaron fiebre, o rechazo a la vía oral o bien piel marmórea o hipotermia. Lo que sí se puede comentar es que los pacientes a su ingreso a terapia intensiva neonatal los principales datos de respuesta inflamatoria identificada eran leucocitosis, leucopenia, fiebre y bandemia. Y los que presentaban datos de sepsis tardía se caracterizaron por taquicardia, bandemia e hipotermia principalmente. Sin embargo, en todo paciente con datos de respuesta inflamatoria sistémica debemos iniciar manejo empírico con antibióticos, previa toma de hemocultivo para confirmar el diagnóstico e identificar el agente infeccioso.

HEMOCULTIVO: Se realizaron en total 97 hemocultivos, 67 al ingreso a terapia intensiva neonatal, 20 a los 8 días de estancia intrahospitalaria y 10 posterior a 48 horas de estancia intrahospitalaria en aquellos en los que se sospecho de sepsis nosocomial. Solo en 10 pacientes se confirmó sepsis por hemocultivos

positivos que hasta el momento es la única forma de identificarlo en esta institución, conocemos que actualmente se emplea en instituciones de tercer nivel reacción en cadena de polimerasa, para identificación molecular del agente causal. Como anteriormente se mencionó solo se identificaron 10 hemocultivos positivos lo cual nos representa un 15% de sepsis confirmada, aunque con datos de respuesta inflamatoria y hemocultivos tuvimos un total de sepsis subclínica y laboratorial del 28% de los pacientes estudiados.

Es importante mencionar que mediante hemocultivos es posible identificar sepsis temprana en tres pacientes sepsis tardía 7 pacientes de los cuales 4 se trataron de sepsis nosocomial posteriormente a 48 horas de estancia intrahospitalaria.

GERMENES AISLADOS: Se identificaron en dos de los pacientes con sepsis temprana *Staphylococo epidermidis* y en un paciente *Staphylococo sp* de acuerdo a lo mencionado en la literatura no son los gérmenes más frecuentemente aislados, ya que en caso de sepsis temprana se sospecha de gérmenes procedentes de canal del parto y depende de la presencia de membranas ovulares integras o rotas, en el caso de membranas integras se sospecha de gérmenes como *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Fusobacterium spp*, *Gardnerella spp*, *Bacterioides spp*, *Peptostreptococcus spp*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Clamidia trachomatis*. Cuando hay ruptura de membranas ovulares los organismos relacionados son el *Streptococcus beta-hemolítico del grupo B (EGB)* o el *Streptococcus agalactiae* y los Gram negativos entéricos, que son los que con mayor frecuencia se aíslan en el recto y vagina materna al final de la gestación.

En el caso de la sepsis tardía: Se identificaron 1 paciente con *Candida sp*, un paciente con *Pseudomonas aeruginosa*, un paciente con *Staphylococo epidermidis*, un paciente con *Candida Krusei*, dos pacientes con *Staphylococo sp*, un paciente con *Candida no albicans*. Cabe destacar que un mismo paciente se aisló *Candida krusei* a los 15 días de vida extrauterina en el servicio de Urgencias de este hospital y posterior al mes de vida en el servicio de terapia intensiva Neonatal se aisló *Candida no albicans*, lo cual nos habla de sepsis nosocomial, y de su importancia en este hospital.

Por tanto, estos dos hemocultivos positivos para hongos fueron dos de los hemocultivos identificados como sepsis nosocomial y en 2 pacientes más se identificaron *Candida sp* y *Pseudomona aeruginosa* respectivamente, sospechamos de sepsis nosocomial en estos pacientes ya que ellos no ingresaron con diagnóstico de sepsis y sin datos clínicos ni laboratoriales positivos para sepsis a su ingreso.

Sin embargo, esto nos indica que la sepsis nosocomial es causada en el servicio de Neonatología, por micosis sistémica y esto es importante ya que sepsis por hongos es causa de 60% de neonatos según nos indica la literatura.

Cabe destacar que los gérmenes aislados como causa de sepsis nosocomial dependerán del hospital, ya que son muy variables de un país subdesarrollado a un país desarrollado. Por tanto, es importante identificar los gérmenes más habituales en el servicio de Neonatología para determinar el manejo que deberán recibir los pacientes en los que se sospecha de sepsis nosocomial.

DIAGNOSTICO DE SEPSIS: Algo que debemos considerar que 28 de los pacientes que ingresaron en este periodo estudiado, tenían como diagnóstico de ingreso sepsis, esto nos habla del 42% de los pacientes ingresados y solo en 19 de los pacientes se confirmó por laboratorio, y por clínica descartando sepsis en 9 de los pacientes con dicho diagnóstico. Cabe destacar, que la prioridad ante la sospecha de sepsis era iniciar de forma oportuna antibioticoterapia para evitar complicaciones y por tanto, la mortalidad en estos pacientes.

MORTALIDAD: Cabe destacar que en el período estudiado hubo una mortalidad del 6%, la mortalidad del paciente neonato es de 15 de 1000 recién nacidos vivos, por tanto, es alta la mortalidad en el hospital, pero no debemos de olvidar que en este caso únicamente por sepsis fue de 3%, y la literatura nos indica que la mortalidad por sepsis en México es de 4 a 15.4 casos por 1000 nacidos vivos, en reportes de Estados Unidos tasas de incidencia de 1-5 casos por 1000 nacidos vivos. Por tanto, debemos brindar un manejo oportuno con antibioticoterapia para disminuir la mortalidad por sepsis.

9. CONCLUSIONES:

- El número de casos de sepsis es frecuente en el Servicio de Terapia Intensiva Neonatal en el Hospital Infantil de Morelia.
- El sexo masculino fue el más afectado en el estudio.
- El lugar de origen de los pacientes atendidos fue predominantemente Morelia.
- Los pacientes que ingresan al servicio de terapia intensiva fueron referidos de otros hospitales y en menor cantidad llegaron al servicio de urgencias.
- La mayoría de los pacientes que ingresaron en el período de estudio fueron de término probablemente secundario a que es difícil el traslado de pacientes pretérmino.
- Afortunadamente los pacientes recibidos en el servicio de terapia intensiva neonatal tenían en su mayoría menos de 1 semana de vida, y algunos si llegan a tener larga estancia intrahospitalaria
- El principal factor de riesgo asociado fue la prematurez
- Los datos de respuesta inflamatoria fueron inespecíficos ya que solo en el 15% de los pacientes estudiados se identificó sepsis y de estos se confirmó únicamente en 10 pacientes por medio de hemocultivo, sin embargo, es importante tomarlos en cuenta para iniciar un manejo con antibioticoterapia oportuna, y con esto, disminuir la morbilidad por sepsis.
- Los hemocultivos positivos demostraron que en el período estudiado, hubo mayor incidencia de sepsis neonatal tardía en un 70% y de estos 70%, el 40% nos indicó presencia de sepsis nosocomial, de ahí la importancia de tomar medidas pertinentes en el servicio de Terapia Intensiva Neonatal para disminuir la sepsis nosocomial.
- La tasa de mortalidad por sepsis es de un 3% por tanto, el manejo oportuno con antibioticoterapia ante datos de respuesta inflamatoria o bien, biometría hemática anormal, nos ayudará a disminuir la mortalidad por sepsis.

10. RECOMENDACIONES:

- Identificar factores de riesgo en el neonato para sepsis, interrogar antecedentes de control prenatal o bien, datos de respuesta inflamatoria sistémica, para un manejo oportuno.
- Iniciar una vez identificados datos de sepsis antibioticoterapia empírica.
- Debido a que la incidencia de sepsis neonatal es alta en el servicio de terapia intensiva neonatal al igual que la mortalidad a causa de sepsis, se deben iniciar medidas de prevención sobre todo de sepsis nosocomial, haciendo énfasis en el lavado de manos y la mínima manipulación del recién nacido.
- El aislamiento de pacientes en los cuales se identifica sepsis neonatal.
- La participación conjunta del servicio de neonatología para realizar cultivos del material que se emplea con los neonatos.
- El cuidado en equipo en el servicio de neonatología para brindar una atención, y evitar la sepsis intrahospitalaria.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Beale R, Janes J, et al. Global utilization of low-dose corticosteroids in severe sepsis and septic shock: a report from the progress registry, *Critical care*, 2010; 1-14.
2. Berrón R, Espinosa F, et al. Consenso de expertos en el uso terapéutico actual de la Inmunoglobulina intravenosa, *Revista Alergia México*, 2005; vol. 52 (1): 42-50.
3. Cabrera A, Laguna G, et al. Mecanismos patogénicos en sepsis y choque séptico, *Medicina Interna México*, 2008; vol. 24 (1): 38-42.
4. Cloherty J, Stark A, Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas, *Manual de cuidados neonatales*, 3ª. Ed. Masson, 2006; pp. 306-337.
5. Corrales C, García I, Guía práctica clínica para el manejo de la sepsis neonatal temprana, *Unidad Técnica de Evaluación Médica*, 2006: 1-22.
6. Coronell W, Pérez C, Guerrero C. y Bustamante H., *Sepsis Neonatal, Enfermedades Infecciosas en Pediatría*, 2009; vol. XXIII (90): 57-67.
7. Coto G, Fernández I, Protocolo diagnóstico- terapéutico de sepsis neonatal, *Protocolos de Neonatología, Boletín Pediátrico*, 2006; vol. 46 (1): 125-134.
8. Edmond K, Zaidi A, New Approach to Preventing, Diagnosing, and Treating Neonatal Sepsis, *PLOS Medine*, 2010; vol. 7(3): 1-8.
9. Fernández B, López J, Coto G y et al. Sepsis del recién nacido, *Protocolos diagnóstico terapéuticos de la Asociación española de Pediatría: Neonatología*, 2008: 189- 206.
10. Florentia K, Turner M, et al, Ciprofloxacin use in neonates, *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2011; vol.3 (2): 30-39.
11. Flores H, Maida R, Identificación molecular de bacterias causales de sepsis neonatal mediante la reacción en cadena de polimerasa (PCR), *Acta Pediátrica de México*, 2009; vol 30 (3): 148-155.
12. Frieden T, Jaffe H, Prevention of perinatal group B Streptococcal Disease, *Revised Guidelines from CDC*, 2010; vol. 59:1-36
13. García F, García B. *Metodología de la investigación en salud*, Mc Graw Hill, 1999; 3-55.

14. Gomella, Cunnigham, Sepsis Neonatal, Neonatología 5ta ed, Panamericana, 2006; 485-490.
15. Gómez V., Esparza M. et al. Epidemiología. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Sistema Único de Información, 2006; vol. 23(45): 1-3.
16. González N. Sepsis Neonatal, El paciente pediátrico infectado Guía para su diagnóstico y tratamiento, 2005; 90-97
17. Gordon A, Jeffery HE, Regímenes con antibióticos para la sospecha de sepsis de aparición tardía en recién nacidos, The Cochrane collaboration, 2010: 1-15.
18. Grupo IUIS/WHO, Utilización correcta de la inmunoglobulina humana en la práctica clínica, 1984; Inmunología, vol. 3 núm. (1): 37-41.
19. Haque K, Mohan P, Pentoxifilina para la sepsis neonatal, Biblioteca Cochrane Plus, 2008; núm. 2: 2-15.
20. Hernandez R, Fernández C, Metodología de la Investigación, 4ta ed, Mc Graw Hill, 2006; 64-110.
21. Kisson N, Orr R y Carcillo J., Updated American College of Critical Care Medicine Pediatric Advanced Life Support Guidelines for Management of pediatric y neonatal Septic Shock, Pediatric Emergency Care, 2010; vol. 26(11): 867-869.
22. Lawrence S, Roth V, Slinger R y et al, Cloxacillin versus vancomycin for presumed late-onset sepsis in the Neonatal Intensive Care Unit and the impact upon outcome of coagulase negative staphylococcal bacteremia: a retrospective cohort study, BMC Pediatrics, 2005: 1-8.
23. Lemus M, Villaseñor A y Arriaga JJ, Parámetros Clínicos y de Laboratorio asociados a sepsis neonatal nosocomial, Gaceta Médica México, 2008; vol. 144(5): 409-411.
24. Mancilla J, Larios FJ., Farmacología de antimicrobianos, Programa de Actualización Continua en Neonatología, libro 7, 2005; 473-475.
25. Manual de Toma de Muestras para estudio bacteriológico, parasitológico y Micológico, Departamento de Laboratorio Clínico y microbiología, 2004; 1-69.

26. Margreth N, Steggerda S, walther F, Use of rifampin in persistent coagulase negative staphylococcal bacteremia in neonates, *BMC Pediatrics*, 2010: 2-7.
27. Muller B, Johnson A, Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate?, *Archive Disease Fetal Neonatal* ed. 10, 2009; 3-6.
28. Ohlsson A, Lacy JB, Inmunoglobulina intravenosa para la prevención de infecciones en recién nacidos prematuros y de bajo peso al nacer, *The Cochrane collaboration*, 2008, núm. 2: 1-32.
29. Olfali JL, Sepsis Neonatal Nuevas estrategias Terapéuticas, *Revista Peditrica*, 2004; vol. 1 (1):25- 31.
30. Pérez G., Normas y Procedimientos de Neonatología, *INPer*, 2009;180-183.
31. Rodríguez MA, López C, Arredondo JL, et al, Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal en un hospital de tercer nivel de atención, *Salud Pública de México*, 2003; vol. 45 (2): 90-94.
32. Rodríguez R, Valencia P. Sepsis Neonatal, *Urgencias en Pediatría 5ta ed*, McGraw Hill, 2002; pp 578-586.
33. Rojas M, Meza F., Hallazgos clínicos y de laboratorio en los pacientes con sepsis neonatal de segundo nivel, *Revista de enfermedades infecciosas en pediatría*, 2005; vol. 18(72) pp. 105-111.
34. Salinas J y Fica A, "Inmunoglobulinas en sepsis y shock séptico", *Infectología*, 2005; vol 22(1): 21-31.
35. Stabile A, Miceli S y Romanelli V, Inmunoglobulina para profilaxis de sepsis neonatal en prematuros, *Archivos de Enfermedades en la Niñez*, 1988; 441-443.
36. Vargas A, Indicaciones para el uso de la inmunoglobulina humana, *Fármacos*, 2008: 32-34.
37. Vergnano S, Menson E, Nigel K, y et al. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network, *Archives Disease Child Fetal Neonatal*, 2011; vol. 96: 2-7.
38. Villegas R, Nieto D, Prevalencia del uso de antibióticos y sus indicaciones en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, *Enfermedades Infecciosas y Microbiología* 2008; vol. 28(2) 60-70.

39. Villegas R, Muro R, Garduño J, et al. Diagnóstico etiológico de sepsis neonatal basado en factores de riesgo e índices hematológicos, *Enfermedades infecciosas y Microbiología*, 2008; vol. 28(2): 51-59.
40. Wynn JL, Moldawer L, Potential of immunomodulatory agents for prevention and treatment of neonatal sepsis, *Journal of Perinatology*, 2009; núm. 29: 79-88.

12. Anexos



HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA

"EVA SAMANO DE LOPEZ MATEOS

HOJA DE INFORMACION DE INGRESOS A UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES

PACIENTE INFECTADO

SI NO

NO. CONTROL _____

NUMERO DE EXPEDIENTE _____

NOMBRE DEL PACIENTE _____

EDAD _____

DIAGNOSTICO DE INGRESO _____

AL INGRESO

OCTAVO DIA DE INTERNAMIENTO

Criterios para síndrome de respuesta inflamatoria sistémica se establece con 2 o más criterios

Criterios para síndrome de respuesta inflamatoria sistémica se establece con 2 o más criterios

FECHA	Edad: 0-7 días	Edad: 8-30 días
Frecuencia Cardíaca	>180 ó <100	>180 ó <100
Frecuencia respiratoria	>50	>40
Leucocitos (cel/L)	>34,000	>19,500 ó <5,000
Temperatura	<36 ó >38.5	<36 ó >38.5
Bandas (%)	>10%	>10%

Tiene SRIS SI NO

FECHA	Edad: 0-7 días	Edad: 8-30 días
Frecuencia Cardíaca	>180 ó <100	>180 ó <100
Frecuencia respiratoria	>50	>40
Leucocitos (cel/L)	>34,000	>19,500 ó <5,000
Temperatura	<36 ó >38.5	<36 ó >38.5
Bandas (%)	>10%	>10%

Tiene SRIS SI NO

SEPSIS NEONATAL TEMPRANA (Dos o más datos positivos)

Variable	INPer
Leucocitos	>30,000 ó <7,500
Proteína C Reactiva	>10
Neutrófilos	>1,750
Plaquetas	<100,000
RPM	>12
Corioamnionitis	Presente
Relación Banda neutrófilo	>0.20

2 o más criterios positivos

SI NO

RESULTADO DE 1ER HEMOCULTIVO _____

SEPSIS NEONATAL TARDIA O NOSOCOMIAL

ITEM	NOSEP-1	PUNTAJACION
Temperatura (°C)	>38.2	5
Proteína C Reactiva	>14	5
Neutrófilos	>50%	3
Nutrición parenteral	>14 días	6
Plaquetas	<150,000	5

2 o más criterios positivos

SI NO

RESULTADO DE 8VO HEMOCULTIVO _____