



Instituto de Ciencias de la Salud.  
Hospital del Niño DIF Hidalgo.

**Tema:**

**“Perfil epidemiológico de la sepsis neonatal en pacientes recién nacidos atendidos en el Hospital del Niño DIF Hidalgo de enero 2018 a junio 2018”**

Que presenta el médico pediatra:  
**Dr. Daniel Armando Briceño Abraham**

Para obtener el diploma en:

**Neonatología.**

**Dr. Arturo Orozco Fabre.**

Jefe de enseñanza e investigación del Hospital del Niño DIF Hidalgo.

**Dr. Alberto Vizueth Martínez.**

Jefe de investigación del Hospital del Niño DIF Hidalgo.  
Asesor metodológico.

**MTRA. María del Refugio Pérez Chávez.**

Asesor metodológico de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

**M.C. ESP. José Antonio Torres Barragán.**

Asesor metodológico de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

**Dra. Irma Adriana Espinosa Oropeza.**

Profesor titular del programa.  
Especialista en pediatría y  
subespecialista en neonatología.  
Asesor clínico.

De acuerdo con el artículo 77 del Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente, el jurado de examen recepcional designado, autoriza para su impresión el Proyecto Terminal titulado:

**“Perfil epidemiológico de la sepsis neonatal en pacientes recién nacidos atendidos en el Hospital del Niño DIF Hidalgo de enero 2018 a junio 2018”**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA, QUE SUSTENTA EL MEDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA:

**DANIEL ARMANDO BRICEÑO ABRAHAM**

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, ENERO DEL 2019

POR LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. ESP. ADRIÁN MOYA ESCALERA  
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS  
DE LA SALUD

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA  
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

M.C. ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA  
COORDINADORA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

MTRA. MARÍA DEL REFUGIO PÉREZ CHÁVEZ  
ASESORA METODOLÓGICA UNIVERSITARIA

M.C. ESP. JOSÉ ANTONIO TORRES BARRAGÁN  
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO

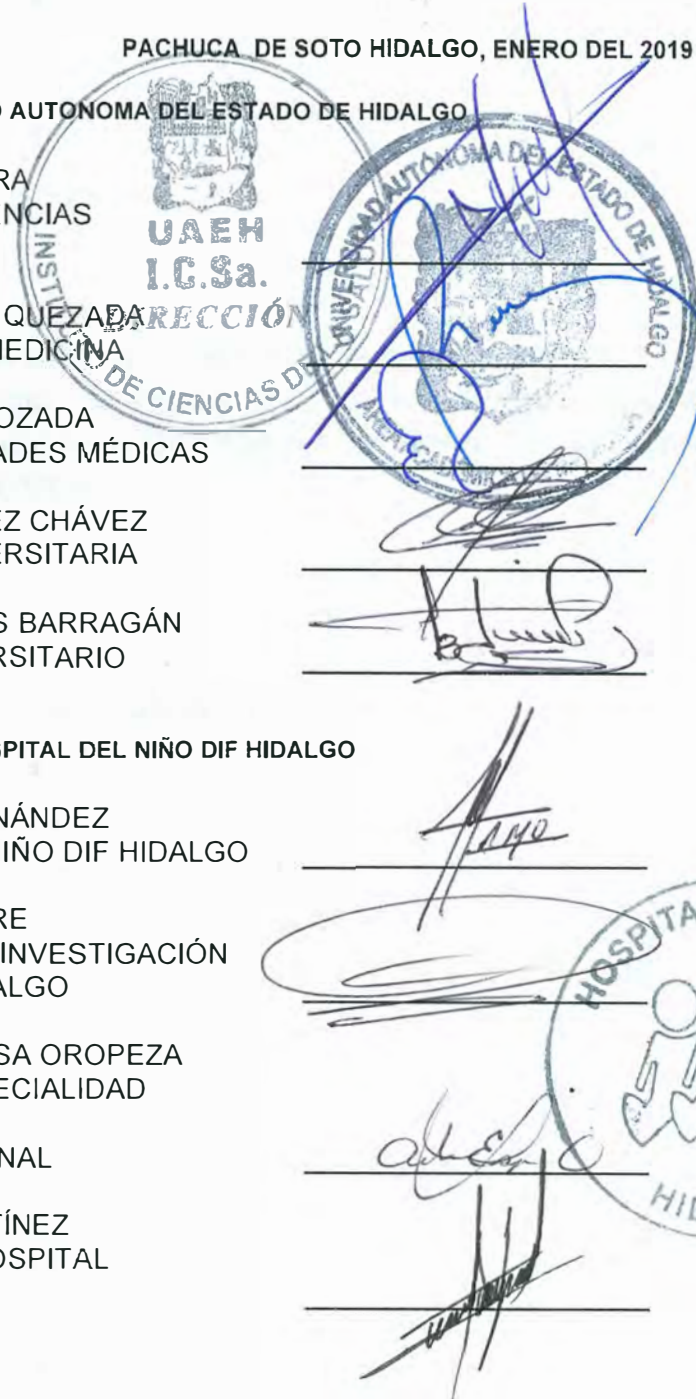
POR EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

M.C. ESP. GEORGINA ROMO HERNÁNDEZ  
DIRECTORA DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

M.C. ESP. ARTURO OROZCO FABRE  
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

M.C. ESP. IRMA ADRIANA ESPINOSA OROPEZA  
PROFESORA TITULAR DE LA ESPECIALIDAD  
DE NEONATOLOGÍA Y  
ASESORA DEL PROYECTO TERMINAL

M.A.S.S. ALBERTO VIZUETH MARTÍNEZ  
ASESOR METODOLÓGICO DEL HOSPITAL  
DEL NIÑO DIF HIDALGO



Pachuca Hgo. a 15 de Enero de 2019.

ASUNTO: Impresión de Tesis.

Dr. Daniel Armando Briceño Abraham.

Residente de 5to año de Neonatología

Hospital del Niño DIF.

PRESENTE.

Por medio de la presente informo a usted que derivado del análisis al documento de Tesis titulado: Perfil Epidemiológico de Sepsis Neonatal en Pacientes Recién Nacidos Atendidos en el Hospital del Niño DIF Hidalgo, de Enero 2018 a Junio 2018, es APROBADO PARA IMPRESIÓN.

Sin más por el momento quedo a sus apreciables órdenes

ATENTAMENTE



Dr. Alberto Vizuet Martínez.

Jefe de Investigación del HNDIF.

JAHEH  
BIBLIOTECA

## ***Dedicatoria.***

“No existe un pie tan pequeño, que no pueda dejar huella en este mundo.”

- **Anónimo.**

“¿Estamos formando personas que solo son capaces de aprender lo que ya se sabe? ¿O deberíamos tratar de desarrollar mentes creativas e innovadoras, capaces de descubrir desde pequeños y durante toda la vida? Educación para la mayoría de la gente, significa tratar de llevar al niño a parecerse al adulto típico de su sociedad, pero para mí, la educación significa hacer creadores llenos de conocimiento, inventores, innovadores, no conformistas, capaces de hacer críticas constructivas sobre lo que ven, ya que, lo que vemos cambia lo que sabemos mientras que lo que conocemos cambia lo que vemos. El conocimiento científico está en permanente evolución y se encuentra a sí mismo cambiando de un día para otro.”

- **Jean Piaget (1896-1980).**

Esta tesis no hubiera sido posible sin el apoyo de mucha gente que se encuentra bajo su respaldo, mis padres, mis hermanas, mi esposa, mis maestros, sínodos y guías en el camino de su realización, a mi hospital que me ofreció el campo de investigación y a la universidad que nos avala, a todos ellos va dedicado éste trabajo, porque lleva dentro un poco de cada uno de ustedes. Gracias.

## ***Agradecimientos.***

“No te rindas, por favor no cedas, aunque el frío queme, aunque el miedo muerda, aunque el sol se esconda y se calle el viento, aún hay fuego en tu alma, aún hay vida en tus sueños. Porque la vida es tuya y tuyo también el deseo, porque cada día es un comienzo nuevo, porque todos nacemos con alas, pero es nuestra tarea aprender a volar, porque ésta es la hora y el mejor momento.” – **Mario Benedetti (1920-2009)**

Tan solo por la educación puede el hombre llegar a ser hombre. El hombre no es más que lo que la educación hace de él. Personas entra y salen de nuestras vidas cada día y sólo aquellos que dejan huella permanecen. Personas que guían para bien, que motiven a ser mejores seres humanos, que tengan pasión a su profesión. Con personas de tales características he trabajado y espero tener de nuevo la oportunidad de repetirlo.

Agradezco de antemano a la **Dra. Irma Adriana Espinoza Oropeza**, médico pediatra y subespecialista en neonatología, así como jefa del servicio de neonatología de nuestro hospital. Por su paciencia, apoyo, confianza y la dedicación que me ha brindado. Así como la dirección para la realización de este trabajo y su vasto conocimiento que permitió sentar las bases que culminaron este proyecto. Pero sobre todo por haberme elegido para realizar la sub especialidad en neonatología hace 2 años. Con gran admiración y respeto, gracias.

Al **Dr. Arturo Orozco Fabre**, médico pediatra, quién es el jefe de enseñanza e investigación en nuestro hospital, a quien tuve la dicha de conocer desde que fue médico adscrito, le agradezco su apoyo, así como por enriquecer este trabajo con su conocimiento, objetividad y disponibilidad. Muchas Gracias.

Al **Dr. Alberto Vizuet Martínez**, por ser guía en el aspecto metodológico de éste trabajo, haciéndolo crecer con su experiencia, conocimiento, opinión, disponibilidad y apoyo.

Gracias al **Hospital del Niño DIF Hidalgo**, por ser mi casa durante estos ya cinco años, por darme un campo de trabajo para desenvolverme y a la **Universidad Autónoma del Estado Hidalgo** quien avala, a ambos por todo lo que me han inculcado, por permitirme formar parte de su esencia y dejarme portar la suya, mi segunda Alma Mater, a éstas instituciones a las que debo mi especialidad, sub especialidad y prestigio.

A mis profesores, **Dr. Néstor Baños, Dr. Noé Pérez, Dra. Georgina Medina, Dr. José Cruz, Dr. Felipe Arteaga, Dra. Jazmín Tenorio y Dr. Ignacio Serrano**. Quienes todos y cada uno de ellos, han dejado cosas nuevas en mí, tanto para mi profesión como para la vida fuera de ella, me llevo lo mejor de cada uno. Gracias.

A mis amigos, **Adrián, Erick y José Carlos**, que son la familia que uno escoge y se han vuelto mis hermanos. Quiénes son prueba intangible de que la amistad es a prueba de distancia y tiempo. Todos hemos seguido caminos diferentes en la vida, pero, da igual dónde y hacia donde vayamos, ya que siempre llevamos la esencia de las personas en nosotros mismos. Unos guerreros que con todo en contra, nunca se dan por vencidos, ejemplos vivos de una resiliencia envidiable. Como dice Alexandre Dumas "Unus pro omnibus, omnes pro uno." Gracias.

Por último, lo más importante, mi mayor fortaleza, por quienes sin ellos nada de esto sería posible, no existen palabras suficientes ni capaces para agradecer lo que hacen por mi cada día, **gracias a mi familia.**

**A mi papá Armando**, el mejor médico, padre, colega y amigo que alguien pudiera desear. Gracias por todo el esfuerzo que has realizado día y noche durante 31 años y más, para que jamás nos faltara nada. Por ser un ejemplo de tenacidad, por enseñarnos que al ponerle una fecha a un sueño, se convierte en meta. Una meta dividida en pasos, se convierte en un plan, y un plan apoyado en acciones se vuelve realidad. Fórmula que has seguido impecablemente durante poco más de 6 décadas. Gracias por cuidarnos aún estando lejos y darnos la oportunidad de lograr nuestros sueños. Éste logro lleva gran parte de ti. Gracias.

**A mi mamá Gabriela**, la mejor madre y amiga, gracias por tu entrega y dedicación, por siempre hacernos sentir capaces, los mejores, aún llegando de penúltimo en un maratón. Por tu fortaleza y tu don universal de perdonar. Por las recetas de cocina a toda hora. Por tu paciencia y los valores transmitidos en la educación. Por siempre salir adelante y por siempre estar ahí para nosotros. Gracias.

**A los dos, gracias por su amor incondicional.**

**A mi hermana Anel**, quien es la representación más clara de tenacidad y disciplina, de compañerismo en la vida, quién ha sido ejemplo para más de uno. Gracias.

**A mi hermana Anais**, la más pequeña, quién desde el nacimiento ha sido una guerrera, ya que por ironías de la vida, fue prematura. Gracias por siempre ser un ejemplo de lucha y de nunca darse por vencidos. Por siempre tener esa capacidad de alegrar a las personas y por preocuparte por lo que los demás no. Charles Darwin siempre decía que el amor por los animales es el mayor atributo de bondad en el ser humano, nunca lo pierdas.

**A mi esposa Karla**, mi novia, mi mejor amiga, mi compañera y mi mano derecha, no existe una mejor mujer para vivir la vida, quien es mi pilar, gracias por siempre apoyarme de manera incondicional, por nunca dejar de creer en mí incluso cuando yo no creía. Por tu paciencia, tus desvelos, tus porras. Por hacerme reír todos los días, por cuidar de Camus, por hacer de la casa, un hogar. Por siempre estar ahí, pero especialmente gracias por todo tu amor, por todo lo que aprendo de ti día a día. Todo no podría haber estado en equilibrio sin ti. Gracias por tanto y lo que sigue!!

# Índice

	<i><b>Página.</b></i>
<i><b>Planteamiento del problema</b></i> .....	3
<i><b>Antecedentes/Introducción</b></i> .....	4
<i><b>Pregunta de investigación</b></i> .....	17
<i><b>Justificación</b></i> .....	18
<i><b>Objetivo general/específicos</b></i> .....	19
<i><b>Hipótesis</b></i> .....	20
<i><b>Metodología</b></i> .....	20
<i>Tipo de estudio</i> .....	20
<i>Población</i> .....	20
<i>Criterios de inclusión</i> .....	20
<i>Criterios de eliminación</i> .....	20
<i>Criterios de exclusión</i> .....	20
<i>Fuentes de información</i> .....	20
<i>Análisis estadístico de la información</i> .....	21
<i>Cronograma de actividades</i> .....	21
<i>Definición operacional de variables</i> .....	21
<i>Aspectos éticos y marco legal</i> .....	23
<i>Programación de recursos y presupuesto</i> .....	24
<i><b>Resultados</b></i> .....	25
<i><b>Discusión</b></i> .....	34
<i><b>Conclusiones</b></i> .....	37
<i><b>Bibliografía</b></i> .....	39
<i><b>Anexos</b></i> .....	42

## Índice de tablas y figuras.

	<b>Página.</b>
<b>Figura 1.-</b> Registro del género de pacientes atendidos por sepsis neonatal en el Hospital del Niño DIF Hidalgo de enero 2018 a junio 2018.....	23
<b>Figura 2.-</b> Semanas de gestación al momento del nacimiento en recién nacidos con sepsis neonatal.....	24
<b>Figura 3.-</b> Edad de vida extra uterina al ingreso hospitalario en pacientes recién nacidos atendidos por sepsis neonatal.....	25
<b>Figura 4.-</b> Casos encontrados de sepsis neonatal divididos en inicio temprano y tardío.....	26
<b>Figura 5.-</b> Comorbilidades encontradas en los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal.....	27
<b>Figura 6.-</b> Agentes causales identificados en cultivos de pacientes con sepsis neonatal.....	28
<b>Figura 7.-</b> Porcentaje de casos con signos vitales alterados al ingreso hospitalario en pacientes con sepsis neonatal.....	29
<b>Figura 8.-</b> Alteraciones hemáticas encontradas en los pacientes con sepsis neonatal a su ingreso hospitalario.....	30
<b>Figura 9.-</b> Reactantes de fase aguda encontrados al ingreso hospitalario en pacientes con sepsis neonatal.....	31



# Resumen

**Introducción:** La sepsis neonatal es una enfermedad grave, cuyo espectro clínico es muy amplio. Esta patología es una causa importante de morbilidad y mortalidad en recién nacidos, sobre todo en pacientes prematuros. Los recién nacidos que sobreviven a una sepsis, pueden desarrollar secuelas neurológicas debido a la infección del sistema nervioso central, por hipoxemia secundaria al choque séptico o al desarrollo de hipertensión pulmonar persistente, entre otras patologías, por lo que es importante su identificación temprana e intervención oportuna. Todas las secuelas y la muerte del paciente podrían ser evitadas con un diagnóstico y manejo oportuno.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional, de corte transversal, con diseño epidemiológico.

**Resultados:** Se reportan un total de 29 pacientes con el diagnóstico de sepsis neonatal. Durante la revisión se encontraron 3 defunciones, todas ellas acompañadas de comorbilidades. No fue necesaria la aplicación de criterios de exclusión ni de eliminación plasmados en éste trabajo ya que se pudieron recabar todos los datos necesarios en los 29 casos encontrados. Durante el perfil epidemiológico, se encontró predominio de pacientes del género masculino. La mayor parte de los pacientes afectados fueron de término, con un rango de vida extrauterina de 18 a 22 días. Fue más predominante la sepsis de inicio tardío, acompañada de prematurez como la principal comorbilidad encontrada. El agente causal más aislado fue *Staphylococcus epidermidis* y el signo vital que más se modifica durante la sepsis neonatal fue la temperatura corporal. En la biometría hemática, el principal hallazgo fue linfocitosis. Lo más comúnmente encontrado fueron reactantes de fase aguda negativos.

**Discusión:** Encontramos una mortalidad elevada en nuestro hospital con el 10% de los casos en defunciones. La mayor afección al género masculino no ha sido reportada en la literatura revisada asociando al género como factor predisponente. Encontramos recién nacidos de término como los más afectados, lo cual no concuerda con la literatura, sin embargo, fue la prematurez la comorbilidad más asociada en los pacientes que presentaron alguna complicación lo que sí se encuentra descrito. La edad de ingreso más frecuente fue de 18 a 22 días de vida extrauterina, esto secundario posiblemente a ser un hospital de referencia. Los aislamientos en hemocultivos son acorde a la literatura, al igual que los agentes causales encontrados. El hallazgo de linfocitosis puede apoyar más procesos de etiología viral. Se encontraron en la mayoría de los casos reactantes negativos. La temperatura axilar tuvo la mayor alteración en pacientes que se confirmó la sepsis neonatal.

**Conclusiones:** Se sugiere dar un abordaje diagnóstico y de manejo más puntual de los pacientes ya que podrían sobre diagnosticarse pacientes con sepsis neonatal, recibiendo esquemas antibióticos prolongados así como mayores días de estancia intrahospitalaria y elevación de los costos hospitalarios.

## ***Planteamiento del problema.***

La sepsis neonatal es una enfermedad grave, que incluye al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica más una infección sospechada o confirmada. El espectro clínico de la sepsis neonatal, inicia con una infección sistémica por patógenos o infecciones localizadas como meningitis, neumonía, pielonefritis, entre otras. Cualquiera de las anteriores puede producir una afección generalizada y progresar a etapas posteriores de la historia natural de la enfermedad como choque séptico refractario y muerte.

Debido a las causas mencionadas, la sepsis neonatal continua siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en recién nacidos, especialmente en niños prematuros, los cuales tienen mayor riesgo de presentar secuelas posteriores a los cuadros infecciosos. Se puede llegar a presentar de forma global en los neonatos hasta 15 a 23 casos de sepsis neonatal por cada 1000 recién nacidos vivos. Los recién nacidos que sobreviven a una sepsis, pueden desarrollar secuelas neurológicas debido a la infección del sistema nervioso central, por hipoxemia secundaria al choque séptico o al desarrollo de hipertensión pulmonar persistente, entre otras patologías, por lo que es importante su identificación temprana e intervención oportuna.

Todas las secuelas mencionadas, pero sobretodo la muerte del paciente podrían ser evitadas únicamente con un diagnóstico y manejo oportuno de dicha patología. Sin embargo, en el caso de la sepsis neonatal, no existe un verdadero conocimiento epidemiológico registrado en nuestro hospital, a pesar de ser un diagnóstico muy frecuente en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

# ***Antecedentes.***

## *Introducción:*

El área de neonatología a nivel mundial, es una especialidad que se caracteriza por tener un campo de investigación de gran crecimiento. Sin embargo, a pesar de los grandes avances en su manejo, especialmente en las unidades de cuidados de intensivos neonatales, al año se registran alrededor de 4 millones de muertes en pacientes en etapa neonatal. La mayoría de éstos pacientes nacen en países en vías de desarrollo como lo es nuestro país, México. (1)

Alrededor del 40% de las defunciones en menores de 5 años de edad, se producen en los primeros 28 días de vida y hasta el 65% de éstas defunciones podrían prevenirse. Ya que el 80% de los fallecimientos son debidos a 3 causas principales identificadas como, infecciones, asfixia y prematuridad. (1) Otro dato importante es que el 75% de las muertes neonatales, se producen durante la primera semana de vida y entre 25 a 35% en las primeras 24 horas de vida. (1)

También se ha reportado en nuestro país, una incidencia de 4 a 15 casos por cada 1000 recién nacidos vivos que padecen sepsis neonatal de manera general. En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se ha reportado una incidencia baja de sepsis neonatal respecto a la nacional siendo de 3.4 por 1000 recién nacidos vivos. (1) En conjunto con todos los sistemas de salud, tanto pública como privada de México, se encuentra una tasa general de sepsis neonatal que va de 15 a 30 casos por cada 1000 recién nacidos vivos, en tanto, se refiere una mortalidad bastante elevada de 25 a 30 % de los casos. (2)

Las guías de práctica clínica de nuestro país, describen el término “sepsis” en el apartado 3.3 de dichas guías como: “La sepsis se incluye como parte del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, en presencia o como resultado de infección sospechada o confirmada. El espectro clínico de la sepsis comienza cuando una infección sistémica o localizada, produce una afección sistémica y pueden progresar a sepsis grave, choque séptico y muerte.”

La clasificación utilizada para la sepsis neonatal por las guías de práctica clínica de nuestro país es según el mecanismo de transmisión en vertical o nosocomial. (1)

Por otra parte, también en México contamos con la definición aceptada por el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) como una infección sospechada o probada que incluye manifestaciones clínicas y alteraciones hematológicas como lo son, leucocitosis, leucopenia, relación de neutrófilos inmaduros/maduros mayor a 0.2, proteína C reactiva mayor a 10 mg/L, procalcitonina mayor a 0.5 ng/L. Así mismo, el aislamiento del agente infeccioso puede ser demostrado mediante cultivo, biopsia, reacción en cadena de la polimerasa o coagulación.

Los diferentes estadios en la evolución de la sepsis pueden ser sepsis grave y el choque séptico. A su vez, se clasifica como “sepsis temprana” la cual se presenta en el lapso ocurrido, desde el momento del nacimiento hasta las primeras 72 horas de vida y se considera “sepsis tardía” cuando se presenta posterior a dicho tiempo. (3)

En el año 2017, la American College of Critical Care Medicine con apoyo de personal médico investigador de la American Academy of Pediatrics y otros colaboradores, realizaron una actualización sobre las guías del manejo en choque séptico, sin embargo en el área de neonatología, únicamente se refiere que para el diagnóstico, debe sospecharse en todo recién nacido con taquicardia, dificultad respiratoria, succión débil, disminución del tono muscular, palidez, taquipnea, diarrea, llenado capilar retardado, antecedente de madre con corioamnionitis previa al nacimiento o ruptura prematura de membranas. (4)

Sin embargo, en el año de 2015 se publicó en la nueva edición de normas y procedimientos del Instituto Nacional de Perinatología, nuevas definiciones con base y modificación de las previas mencionadas, las cuales se explicaron de la siguiente forma:

Sepsis neonatal: Síndrome clínico caracterizado por la presencia de manifestaciones sistémicas de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) ocasionado por un agente infeccioso durante los primeros 28 días de vida extrauterina. (3)

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: Se establece la presencia de dicho síndrome cuando el paciente presenta al menos dos de los siguientes criterios para la edad neonatal, donde la temperatura o recuento leucocitario deben estar alterados: (3)

Variable.	Edad: 0 a 7 días.	Edad: 8 a 30 días.
FC:(latidos por minuto: lpm)	+ a 180 lpm ó - a 100 lpm.	+ a 180 lpm ó - a 100 lpm.
FR:(respiraciones por minuto: rpm)	+ a 50 rpm.	+ a 40 rpm.
Leucocitos (cel/L)	+ a 34,000 ó menor a 5,000	+ a 19,500 ó menor a 5,000
Temperatura (°C)	- a 36°C ó mayor a 38.5°C.	- a 36°C ó mayor a 38.5°C.

\*\*En recién nacidos prematuros menores a 35 semanas de gestación la temperatura mínima para considerar fiebre es de 38°C.\*\*

Infección sospechada o probada: Evidencia de infección que incluye manifestaciones clínicas y alteraciones hematológicas: Leucocitosis, leucopenia, relación de neutrófilos inmaduros/maduros mayor de 0.2, proteína C reactiva mayor de 10 mg/dl, procalcitonina mayor a 0.5 ng/L. La presencia del agente infeccioso puede ser demostrada mediante cultivo, biopsia, reacción de cadena de la polimerasa o coagulación. (3)

Hay que recalcar que puede considerarse contaminación del hemocultivo en los siguientes tres casos: 1) Cuando el desarrollo del microorganismo se presente después de 72 horas de tomado el cultivo. 2) Pacientes con evolución clínica asintomática. 3) Microorganismos comensales propios de la piel. (3)

La principal dificultad en la sepsis neonatal es identificar y clasificar correctamente a pacientes con proceso infeccioso real, por lo que necesariamente hay que explorar minuciosamente a todos los recién nacidos con factores de riesgo. (3)

Debe haber manifestaciones clínicas y alteraciones de laboratorio sugestivas de proceso infeccioso como las descritas previamente y confirmarse de manera directa o indirecta la presencia del agente infeccioso. (3)

Respecto a los reactantes de fase aguda, constituyen un grupo de péptidos endógenos que son producidos principalmente en el hígado como respuesta a una infección, pero también a lesiones importantes de diversos tejidos. Señalaremos aquellos de los que se dispone de mayor experiencia en neonatología. (5)

Comenzando con la proteína C reactiva (PCR), que es por mucho la más utilizada y la que cuenta con mayor número de estudios de investigación en recién nacidos. Es sintetizada entre 6 y 12 horas posteriores al comienzo de una infección y tiene una vida media de 19 horas. El aumento de sus valores sanguíneos puede ser de una notable magnitud, hasta 1000 veces más. (6)

En promedio, la sensibilidad y especificidad de la proteína C reactiva, en sepsis temprana es de 75% y en la tardía de 85 a 95%, respectivamente. La sensibilidad y la especificidad es menor en la sepsis temprana, en especial durante las primeras 24 horas de vida, con valores que oscilan entre 45 y 90% para la sensibilidad y para especificidad de 70 a 78%. Mientras que posterior a las 72 horas de vida, aumenta de forma muy considerable, con sensibilidad de 80 a 88% y especificidad de 93 a 100%. (6)

Por otra parte, la procalcitonina, es un reactante de fase aguda al que se ha prestado mayor atención en los últimos años debido a su fiabilidad como marcador de sepsis bacteriana. Es producida por monocitos y hepatocitos además de aumentar en las infecciones desde las primeras 4 horas de establecida. Diversos estudios han observado una sensibilidad y especificidad entre 87 y 100%, sin embargo, por el costo aún no es la más utilizada y no se cuenta con ella en muchas instituciones de salud. (7)

Varios reactantes de fase aguda han sido evaluados y utilizados como marcadores de sepsis, entre ellos fibronectina, lactoferrina, orosomucoide y haptoglobina, sin embargo su empleo en la práctica clínica es limitado. (8)

Otros marcadores prometedores de respuesta inflamatoria son las citocinas, las cuales tienen una importante función en la maduración de las células progenitoras de la médula ósea y en otros mecanismos inmunológicos. Algunas se usan como marcadores diagnósticos en la sepsis neonatal, sobre la base de que su incremento se produce muy

rápidamente luego del comienzo de la infección e incluso son de utilidad en el diagnóstico de infecciones bacterianas que comienzan antes del nacimiento. Siendo la más común la interleucina 6 (IL-6), la cual es principalmente sintetizada y excretada por los monocitos, las células endoteliales y los fibroblastos. Es un buen indicador de sepsis en etapas iniciales. La IL-6, también ha sido medida en el cordón umbilical y los valores elevados se relacionan con una mayor morbilidad neonatal, en especial asociada a infección bacteriana. (8)

En un estudio con prematuros de muy bajo peso con sepsis tardía, la asociación de IL-6 mayor a 30 pg/ml y PCR mayor a 12 mg/l, tenía una sensibilidad de 98% y especificidad de 91%. Sin embargo su empleo en la práctica es aún limitado, al menos en nuestro país donde el costo es muy elevado. (9)

Otro caso, es la medición de IL-8, la cual resulta útil como marcador de sepsis bacteriana. En un estudio multi-céntrico y aleatorizado que incluyó más de 1200 recién nacidos, mostró que valores de IL-8 mayores a 70 pg/ml y PCR mayor a 10 mg/l, tienen una sensibilidad y especificidad mayor al 80%, sin embargo, no se dispone en nuestro país de forma rutinaria. (9)

Respecto a los factores de riesgo asociados para el desarrollo de sepsis neonatal, los más identificados y mencionados en la mayoría de las fuentes bibliográficas coincidentes con las de nuestro país, se encuentran divididas en grupos los cuales conllevan: 1) La inmadurez del sistema inmune, con el paso reducido por medio de la placenta de inmunoglobulina G materna y la inmadurez relativa de todos los mecanismos inmunes como fagocitosis, marcaje del complemento y linfocitos T. 2) Exposición a microorganismos del tracto genital materno, sobretodo con el antecedente de infección amniótica, colonización de microorganismos patógenos del tracto vaginal en el momento del parto, la presencia de ruptura de membranas mayor a 18 horas de evolución antes del nacimiento del paciente. 3) Factores periparto, causados por traumatismos de piel y vasos durante el parto, lesión del cuero cabelludo por electrodos u otros procedimientos. 4) Procedimientos invasivos en las unidades de cuidados intensivos neonatales, como son intubación endotraqueal, accesos vasculares, alimentación por nutrición parenteral, entre otros. 5) Incremento en la exposición postnatal, como la presencia de otros neonatos circundantes infectados, hospitalización prolongada, escasez de personal sanitario. 6) Pobres defensas de superficie, es decir, piel fina y erosionable del paciente. 7) Abuso del manejo antibiótico que haya propiciado la aparición de microorganismos multirresistentes e infección fúngica agregada. (1,3,10)

Uno de nuestros hospitales que tiene mayor número de publicaciones respecto a agentes causales de sepsis neonatal es el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" en Monterrey, Nuevo León. En el cual reportan una incidencia muy similar de agentes patógenos, refiriendo que en su nosocomio, la causa más frecuente de sepsis neonatal temprana son las enterobacterias procedentes del aparato genital materno. En los casos de sepsis neonatal tardía, se asocia a estreptococo del grupo B,

virus del herpes simple, enterovirus, Escherichia Coli, Listeria monocytogenes y Chlamydia trachomatis. (2)

Para el grupo de neonatos hipotróficos o de pretérmino, cándida y estafilococo coagulasa negativo, son los agentes causales más frecuentes en el inicio tardío. Siendo ocasional el hallazgo de dos o más bacterias concomitantes como agentes causales. (11)

En cuanto a la respuesta inmunológica del neonato como huésped del agente causal, la inflamación localizada es una respuesta fisiológica protectora adecuadamente controlada y limitada por el organismo al sitio de la lesión. La pérdida de este control local o una respuesta exagerada se traduce en manifestaciones clínicas anormales que son englobadas bajo el término de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). El autor Roger Bone propuso tres estadios para explicar el desarrollo del SIRS. En el estadio I con base a la respuesta de daño, se producen citoquinas que ponen en marcha un mecanismo local con liberación de mediadores destinado a la curación de heridas y al reclutamiento de células del sistema inmunitario. Los niveles bajos in situ, tienen un efecto beneficioso, ya que la inflamación es fundamental para combatir los microorganismos, eliminar detritus y curar heridas. Si la agresión es de suficiente magnitud ingresamos al estadio II, caracterizado por la liberación hacia la circulación de pequeñas cantidades de citoquinas que amplifican la respuesta local. Así pues, el TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 aparecen en la circulación, se reclutan macrófagos y plaquetas. En esta etapa se presentan los signos clínicos y de laboratorio que ponen de manifiesto la activación de la cascada inflamatoria conocida como SIRS. Puede presentarse fiebre y se estimula la hipófisis para liberar hormonas relacionadas al estrés y al hígado para sintetizar reactantes de fase aguda, tales como la proteína C reactiva y el fibrinógeno. Esta respuesta de fase aguda es estrictamente controlada por la liberación simultánea de antagonistas endógenos (receptores solubles de TNF, antagonistas del receptor de IL-1, IL-4 e IL-10) con propiedades antiinflamatorias. Esta situación continua hasta que ocurre la reparación tisular o curación de la herida, la infección se resuelve y la homeostasis se restaura. En ocasiones la homeostasis no se reestablece y pasamos al estadio III, iniciándose una respuesta sistémica masiva. El efecto de las citoquinas se transforma en deletéreo y los mediadores inflamatorios disparan distintas cascadas con activación sostenida del sistema retículo endotelial, con pérdida de la integridad microvascular y disfunción de órganos distantes al sitio del daño inicial. (12)

La secuencia de fenómenos que conducen a la sepsis probablemente comiencen con la bacteriemia. La situación mejor estudiada tanto en sistemas experimentales con animales como en los seres humanos, es la enfermedad sistémica por bacterias gramnegativas. En la membrana externa de todas las bacterias gramnegativas se encuentra el lipopolisacárido o endotoxina, que interactúa con el sistema retículo endotelial al igual que como lo hacen las exotoxinas estafilocócicas, los glucolípidos de las micobacterias y los mananos de la pared celular de las levaduras provocando de dicha manera el estado séptico. (13)

La endotoxina es un lipopolisacárido compuesto, formado por un componente antigénico variable y por una porción más o menos constante denominada lípido A. El lípido A es el responsable de disparar la respuesta del huésped frente a infecciones por gérmenes gramnegativos. Cuando la endotoxina invade el torrente circulatorio se une a una variada gama de proteínas (albúmina, lipoproteínas, complemento) destacando sin embargo una especial afinidad por una proteína ligadora específica denominada proteína ligante de lipopolisacáridos (LBP). Este complejo LPS-LBP entra en contacto con el monocito a nivel sanguíneo o con el macrófago a nivel tisular produciendo la activación celular. Esta interacción es mediada por un receptor específico de membrana (CD14) presente en células inmunocompetentes, el cual al ser activado transmite una señal intracelular a través de una proteína transmembrana llamada toll like receptor 4 (TLR4), para gramnegativos y toll like receptor 2 (TLR2) para grampositivos, las cuales inducen la activación de mediadores intracelulares como las proteincinasas y el factor nuclear  $\kappa$ B que inician los procesos de transcripción génica para el factor de necrosis tisular alfa (TNF $\alpha$ ), el cual es sintetizado en forma de preproteína, que posteriormente es madurada a nivel citoplasmático para finalmente ser excretada como factor de necrosis tumoral  $\alpha$  maduro. (14)

El TNF $\alpha$  y la IL-1 determinan la fisiopatología del estado séptico a través de sus efectos sobre la regulación de la temperatura, (fiebre o hipotermia) la resistencia y la permeabilidad vascular, la función cardíaca y el estado inotrópico del corazón, la médula ósea con el aumento de los leucocitos y numerosas enzimas tales como la lactatodeshidrogenasa y la lipoproteinlipasa, las cuales modifican el consumo de energía a nivel de varios tejidos. Todos estos procesos patogénicos pueden desarrollarse en ausencia de una endotoxina inductora, como ocurre en el caso del shock séptico por grampositivos o después de eliminar la endotoxina de la circulación. (14)

Muchos de los efectos de las citoquinas son mediados a nivel de los tejidos efectores por el óxido nítrico, las prostaglandinas, los eicosanoides, el factor activador plaquetario y los derivados de la lipooxigenasa. La IL-1 y el TNF $\alpha$  estimulan la elaboración de otras citoquinas, lo que desencadena un efecto cascada con múltiples funciones de amplificación y regulación a medida que las citoquinas inducen a otras citoquinas. Un factor especialmente importante puede consistir en la producción local de IL-8 por los fibroblastos, células endoteliales y células mononucleares en la sangre periférica; esta citoquina cumple la función de reclutar y activar leucocitos polimorfonucleares que posteriormente pueden provocar lesiones tisulares con disfunción de distintos órganos, lo cual sugiere que la IL-8 desempeña una función amplificadora de la IL-1 o del TNF $\alpha$  producidos en el sitio de la inflamación. También tiene lugar la activación de las cascadas del complemento, la coagulación y las quininas, las cuales desempeñan un papel importante en el estado séptico. (15)

De manera concomitante se producen sustancias anticitoquinas específicas e inespecíficas, tales como los glucocorticoides, el antagonista antiinflamatorio del receptor de la IL-1 y los receptores solubles de citoquinas y endotoxinas. Además



algunas de las citoquinas liberadas (IL-4, IL-6, IL-10, factor de crecimiento transformador  $\beta$ ) ejercen efectos antiinflamatorios, por ejemplo, la reducción de la síntesis de IL-1 y TNF $\alpha$  por parte de las células mononucleares en respuesta a la endotoxina. (15)

Un aspecto de importancia clínica consiste en que los antibióticos pueden exacerbar la respuesta inflamatoria a los microorganismos a través de su lisis, con la liberación de cantidades crecientes de endotoxina libre. Este fenómeno puede dar como resultado un aumento del contacto entre la endotoxina y las células productoras de citoquinas, con un aumento resultante en la producción de IL-1, TNF $\alpha$  e IL-8. (15)

Falla del sistema inmune en la sepsis:

Los pacientes con sepsis tienen hallazgos consistentes con inmunosupresión, incluyendo pérdida de la hipersensibilidad retardada, incapacidad para eliminar la infección y una predisposición para desarrollar infecciones nosocomiales. Una de las razones de la falla en las estrategias antiinflamatorias en pacientes con sepsis podría ser un cambio del síndrome en el tiempo. Inicialmente se caracteriza por un aumento de mediadores inflamatorios, pero cuando la sepsis se hace persistente se produce un cambio dirigido hacia un estado de inmunosupresión. Esta secuela adversa de la sepsis que induce inmunosupresión es revertida con la administración del interferón delta, el cual restaura la producción de TNF $\alpha$  por los macrófagos, mejorando la sobrevivencia de los pacientes con sepsis. (16)

Mecanismo de inmunosupresión en la sepsis:

Las actividades de las células TCD4 están programadas por la secreción de citoquinas, cuyos efectos son antagónicos. Ellas pueden secretar citoquinas con propiedades inflamatorias, que incluyen el TNF $\alpha$ , interferón delta y la IL-2 o citoquinas antiinflamatorias como por ejemplo, IL-4 e IL-10. Los factores que determinan que tipo de respuesta producirán las células T, Th1 ó Th2, no son conocidos, pero pudiera influir el tipo de patógeno, la cantidad de inóculo bacteriano y el sitio de infección. (16)

Los monocitos de los pacientes con quemaduras y traumatismos tienen niveles reducidos de citoquinas Th1, pero elevados niveles de citoquinas Th2 y al revertir esta respuesta Th2 mejora la sobrevivencia en los pacientes con sepsis. Otros estudios han demostrado que el nivel de IL-10 está aumentado en los pacientes con sepsis y esta elevación puede ser un predictor de mortalidad.(16)

La anergia es un estado donde no hay respuesta frente a un antígeno, las células T presentan anergia cuando falla su proliferación y producción de citoquinas en respuesta a antígenos específicos. El autor Heidecke y colaboradores examinaron la función de la célula T en pacientes con peritonitis y encontraron que tenían disminuida la función Th1 e incrementada la producción de citoquinas Th2, la cual es consistente con anergia. Los defectos en la proliferación y secreción de citoquinas por las células T están correlacionados con mortalidad. Los pacientes con traumatismos y quemaduras tienen niveles reducidos de linfocitos T circulantes y estos pocos

linfocitos son anérgicos. En un trabajo reciente se demostró que tanto los linfocitos como las células epiteliales gastrointestinales mueren por apoptosis durante la sepsis. Un mecanismo potencial responsable de esta apoptosis puede ser el estrés y el daño inducido por la liberación de glucocorticoides. La apoptosis celular induce anergia o citoquinas antiinflamatorias que empeoran la respuesta contra los patógenos, mientras que la necrosis celular ocasiona estimulación inmune y aumenta las defensas antimicrobianas. (16)

En autopsias realizadas en pacientes que fallecen de sepsis se descubrió una marcada apoptosis que disminuye el número de células del sistema inmunitario, tales como los linfocitos B, TCD4 y células dendríticas, mientras que los linfocitos CD8, las células asesinas naturales y los macrófagos no disminuyen. La magnitud de la apoptosis de los linfocitos durante la sepsis puede apreciarse examinando el conteo de linfocitos circulante en estos pacientes. La pérdida de linfocitos B, TCD4 y células dendríticas disminuye la producción de anticuerpos, activación de macrófagos y la presentación de antígenos respectivamente. Estos autores concluyen que la inmunosupresión es una respuesta primaria más que compensadora durante la sepsis. Otros postulan que durante la sepsis hay una respuesta secuencial, al inicio de marcada inflamación seguida de inmunosupresión. (16)

Sistema del complemento (C5a) y sepsis:

La cascada del complemento forma parte del sistema inmune innato y actúa produciendo lisis de células, bacterias y virus recubiertos; media el proceso de opsonización de patógenos facilitando su fagocitosis y produce fragmentos peptídicos que regulan las características de la respuesta inflamatoria e inmunitaria. Tres vías activan la cascada del complemento: la clásica, la alterna y la vía de la lectina. El grupo N terminal de proteólisis de C3, C4 y C5 liberan pequeños péptidos catiónicos, que se unen a receptores acoplados a la proteína G, en la superficie de varios tipos de células. La activación de estos receptores causa atracción de leucocitos, liberación de enzimas desde los gránulos citoplasmáticos y de citoquinas, activación de NADPH oxidasa y aumentan la permeabilidad vascular. El complemento además de participar en la respuesta inmunitaria del huésped, puede ocasionar injuria debido a los mediadores inflamatorios activados (8). Recientemente se presentó la evidencia de que la neutralización del receptor de C5a con anticuerpos, protegía contra la muerte durante la sepsis, estos resultados se correlacionan con una disminución de los niveles de TNF $\alpha$  e IL-6, sugiriendo que la activación del receptor de C5a es responsable directa o indirectamente de la síntesis de estos mediadores. En la activación difusa del complemento como ocurre en la sepsis, la presencia intravascular de C5a paraliza a los neutrófilos, haciendo que éstos no respondan a otros quimio atrayentes. Además la agregación de los leucocitos en la microvasculatura ocurre secundariamente a una regulación en alta de las moléculas de adhesión por C5a. La activación local del complemento como por ejemplo en una neumonía, la producción localizada de C5a establece un gradiente de quimio taxis para los leucocitos. Una alta concentración local de C5a impide la quimio taxis, ocasionando la producción de radicales tóxicos de oxígeno y liberación de enzimas desde los gránulos y mediadores relevantes para la inmunidad innata. (17)

Control de la endotoxemia sistémica y la bacteriemia por el huésped:

Uno de los principales mecanismos de control de la magnitud de la endotoxemia y bacteriemia es su incorporación y eliminación por el sistema fagocítico mononuclear en el hígado. Dicho mecanismo depende en particular de la capa de células de Kupffer que recubren los sinusoides. Bajo ciertas circunstancias, los hepatocitos también intervienen en la eliminación intravascular de endotoxinas. Hay varias razones para explicar el papel esencial del hígado en el mecanismo de defensa del huésped. Cerca del 90% de los macrófagos fijos en los tejidos del organismo se encuentran dentro del hígado. Además, las células de Kupffer son más eficientes para eliminar bacterias y sus productos que otros fagocitos presentes en los tejidos. (18)

La endotoxemia y el choque séptico producen un reclutamiento adicional y activación de células fagocíticas en el hígado. Por último el hígado ocupa una posición estratégica muy cercana al flujo sanguíneo proveniente del aparato digestivo, en donde el intestino grueso constituye un reservorio muy importante de endotoxinas y bacterias intraluminales. El flujo venoso esplácnico total (25% del gasto cardíaco) pasa a través de los capilares sinusoidales. Esto proporciona el sistema de defensa de primer paso mediante el cual las sustancias vaso activas que escapan de la luz intestinal pueden eliminarse antes de entrar a la circulación sistémica y los pulmones, el siguiente órgano encargado de la depuración de las mismas. La limitación del funcionamiento del sistema fagocítico mononuclear del hígado, el sistema retículo endotelial, puede exagerar por diferentes factores de choque, daño orgánico múltiple y la mortalidad después de sepsis o traumatismos. (18)

En primer lugar, el estado metabólico de las células en términos de su actividad fagocítica previa, es fundamental. La actividad fagocítica anterior o simultánea puede deprimir o estimular la captura de diferentes partículas no bacterianas como restos de tejidos o productos de la degradación de fibrina como una función compleja en el tiempo. La mayor producción sistémica de endotoxina, mayor ingreso intravascular a partir de los depósitos en el intestino o una bacteriemia masiva, pueden exceder la capacidad de las células de Kupffer. (18)

En segundo lugar, la disponibilidad de cofactores opsonizantes no inmunitarios, por ejemplo glucoproteína o fibronectina plasmática, también regulan la lesión a los tejidos y a la insuficiencia orgánica. Los dominios dentro de la fibronectina fijan colágeno desnaturalizado y fibrina. El mayor consumo de fibronectina plasmática sintetizada por las células endoteliales, hepatocitos y fibroblastos crea una disminución en la opsonización, la cual debiera presentar un incremento de la lesión a órganos de tipo trombótico. (18)

En tercer lugar, la irrigación hepática define la velocidad del paso de las sustancias que elimina el hígado a través de los sinusoides. La separación entre el flujo sanguíneo venoso portal (70-80% del flujo total hepático) y el circuito arterial hepático (20-30% del flujo total) influyen sobre las defensas del huésped de manera proporcional a la depuración de endotoxinas. La sepsis es capaz de reducir la efectividad de los mecanismos homeostáticos que mantienen el flujo sanguíneo del hígado y la

permeabilidad capilar de dos maneras. (18)

Primero, la endotoxemia puede alterar la distribución intrahepática del patrón de riego de los sinusoides y propiciar una desviación hacia arriba en la relación de presión/flujo venoso portal que aumenta la resistencia venosa portal, al tiempo que se produce un escape de endotoxina a partir del hígado que produce hipertensión portal. Segundo, el secuestro de neutrófilos por el hígado en la fase inicial después de la sepsis, desacopla la relación normal entre irrigación de los sinusoides, el desempeño fagocítico de las células de Kupffer y la función de los hepatocitos, lo que provoca agregación de neutrófilos dentro de los sinusoides y mayor volumen de células endoteliales generado por agentes oxidantes y formación de microtrombos. (18)

Por tanto, las condiciones previamente establecidas relacionadas con el daño hepático pueden ocasionar una disminución en la perfusión relativa del hígado o bien de los tratamientos tales como infusión de sustancias vasopresoras que pueden causar isquemia hepática o mesentérica con efectos inmunomodulares. (18)

Richard A. Polin, reconocido neonatólogo y perinatólogo, actual investigador de la universidad de Columbia, refiere en su artículo "Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis" publicado en la revista Pediatrics, que el manejo basado en evidencia por parte del personal de obstetricia, utilizando la aplicación de antimicrobianos al momento del parto a la madre, ha disminuido de gran forma la instauración de sepsis neonatal temprana. (19)

Sin embargo, a pesar de dicha mejoría, la sepsis neonatal temprana sigue aún siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los recién nacidos prematuros. La identificación de los neonatos con riesgo de presentar esta patología, esta basado en factores de riesgo poco sensibles y poco específicos, además, las pruebas de laboratorio usadas para sepsis neonatal, tienen un pobre valor predictivo. Lo que ha provocado que en muchas ocasiones, los médicos traten a los recién nacidos que tienen una buena evolución clínica por periodos prolongados de tiempo con antibióticos por únicamente factores de riesgo poco específicos y aún con reportes de cultivos negativos. (19)

El tratamiento óptimo de los pacientes con sepsis neonatal temprana es con ampicilina y un aminoglucósido. Una vez que el microorganismo es identificado, el esquema debe ser dirigido con monoterapia, a excepción de que se requiera algún sinergismo. (19)

Se ha demostrado recientemente, que el uso de tratamiento empírico en pacientes prematuros por más de 5 días, se ha asociado al riesgo de crear resistencia antibiótica y riesgo de presentar sepsis neonatal tardía, enterocolitis necrotizante y mayor morbimortalidad. Para reducir este riesgo, la terapia antibiótica debe ser suspendida a las 72 horas, si los laboratorios y cultivos son negativos, aunado a una buena evolución clínica. (19)

Es también recomendable hacer una valoración integral del paciente con antecedentes, cuadro clínico y pruebas hematológicas como biometría hemática, reactantes de fase aguda y toma de cultivos, como parte de la evaluación, diagnóstico y seguimiento de la sepsis en el recién nacido. Siendo el hemocultivo positivo el estándar de oro en el diagnóstico de sepsis neonatal. (1).

Respecto al tratamiento de sepsis neonatal, el Journal NeoReviews, una de las revistas oficiales de la Academia Americana de Pediatría (AAP), publica un artículo sobre el manejo antibiótico en la sepsis neonatal temprana. En el cual se reporta la resistencia a antibióticos, como una creciente dificultad importante para el manejo de dicha patología. Así, como el cambio de los agentes patógenos más comunes, pone de ejemplo los aislamientos en los Estados Unidos de América, donde reportan en 1950 como principales agentes causales *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*. Posterior al inicio de uso de antibióticos, aumentó el crecimiento como agentes causales de bacterias Gram negativas en especial *Escherichia coli*. En 1970, se vuelve el más común aislamiento en sepsis neonatal el *Streptococcus* del grupo B. Posteriormente con la mejora de la sobrevivencia de los recién nacidos prematuros, se ha encontrado una igualdad entre dos agentes causales, siendo el *Streptococcus* del grupo B (en América Latina, el más común es *Staphylococcus aureus*) como el más común en recién nacidos de término y *Escherichia coli* en recién nacidos con muy bajo peso al nacimiento. (20)

En dicho artículo, se recomienda al igual que en las guías de práctica clínica (GPC) de México, iniciar el manejo de forma empírica con base a los patógenos más frecuentes documentados en sus países y en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Recomendando ampicilina/gentamicina, hasta contar con aislamiento del agente causal en el paciente. Ésta dupla de antibióticos de inicio, ha sido utilizada con éxito en países como Israel y en el Reino Unido. Aunque en muchos centros de atención neonatal hoy en día, existe la intención de ampliar la terapia empírica de inicio, aunque esto solo sería ideal si no existiera una buena respuesta al esquema de inicio comentado. Es cierto que otros antibióticos, pueden dar una cobertura más amplia, sin embargo, el espectro aumentado se relaciona con mayor costo monetario, mayor resistencia bacteriana, toxicidad a los antibióticos y mayor riesgo de sobreinfección fúngica. (20, 21)

Como recomendación en la literatura se comenta que los médicos deben tratar la sepsis de forma objetiva, coincidiendo con el artículo del Dr. Polin, descontinuar el uso de antibióticos con la presencia de cultivos negativos a las 72 horas de manejo, exceptuando casos donde existan argumentos clínicos evidentes para continuarlos. (20, 22)

De igual forma la Academia Americana de Pediatría en la misma revista oficial NeoReviews, mediante la Dra. Alison Chu y colaboradores, realizan un artículo de investigación y publican sugerencias para el manejo de la sepsis tardía. También mencionan factores de riesgo para el desarrollo de sepsis tardía en recién nacidos, como lo son, prematuridad, ventilación mecánica, uso de catéteres, nutrición

parenteral. Comorbilidades como persistencia del conducto arterioso, enterocolitis necrotizante, broncodisplasia pulmonar. (23)

La mayoría de los agentes causales de sepsis neonatal tardía son bacterias gram positivas hasta en un 75%, la más comunes son *Staphylococcus coagulasa* negativo, seguido de *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp y *Streptococcus* del grupo B. (23)

Respecto a los gram negativos, el más común reportado es *Escherichia coli*, seguido de, *Klebsiella* spp, *Pseudomonas* spp y enterobacterias. En el caso de los hongos el más aislado es *Candida albicans* y posteriormente *Candida parapsilosis* como los organismos más comúnmente aislados. (23)

Los centros de control y prevención de enfermedades en los Estados Unidos, recomiendan el uso de antibiótico para terapia empírica con vancomicina. Excepto en centros de atención neonatal donde tengan una adecuada epidemiología de agentes causales y no sea común encontrar *Staphylococcus meticilino*-resistente. En 2014, la agencia de protección de la salud británica, demostró que el 95% de los agentes causales de sepsis neonatal tardía son susceptibles al manejo con gentamicina/amoxicilina y sólo el 79% de los agentes causales, son sensibles a cefotaxima como monoterapia. En el caso de infección por hongos, se recomienda el uso de anfotericina B y como segunda línea caspofungina. (23)

Respecto a la duración del manejo, se recomienda el uso de antibióticos al menos durante 72 horas hasta contar con resultado de cultivos negativos, 7 a 14 días en el caso de contar con cultivos positivos con buena evolución clínica y 21 días en caso de meningitis corroborada. (23)

En México, el tratamiento antibiótico para sepsis temprana, debe iniciarse de forma oportuna, pudiendo ser muchas veces de forma empírica. Se recomienda en sepsis temprana el uso de ampicilina + aminoglucósido (gentamicina o amikacina) durante 14 días en sepsis probadas con aislamiento en cultivo, mientras el mismo esquema debe llevarse de 10 a 14 días en pacientes con sepsis sin infección local. El tratamiento a 21 días con ampicilina + cefalosporina de tercera generación como cefotaxima, está indicado cuando pueda existir riesgo de meningitis asociada, o si no se pudo obtener muestra de líquido cefalorraquídeo. (1)

En el caso de la sepsis tardía puede asociarse vancomicina o teicoplanina + aminoglucósido. Como alternativa al aminoglucósido puede usarse cefotaxima, ceftazidima o imipenem/cilastina. (1)

Siendo como en la mayoría de las enfermedades la prevención un aspecto muy importante, el cual debe tenerse presente desde el momento de la concepción, al llevar la madre un control prenatal adecuado. El obstetra por buena práctica debe investigar infecciones maternas durante el embarazo, para así ofrecer profilaxis y tratamientos oportunos, especialmente contra *Streptococcus*, tratando de evitar todos los factores de riesgo identificables y prevenibles. (24)

Actualmente se ha estudiado el suplementar tanto a la madre desde la gestación como al recién nacido con vitamina D. Se ha observado en un estudio realizado en la India, un país en vías de desarrollo como el nuestro, se tuvo el ingreso de 421 recién nacidos al hospital donde se llevo a cabo el estudio, de ellos 120 cumplían con los criterios del estudio, debiendo cursar con sepsis neonatal tardía, los pacientes que cursaron con déficit de vitamina D tuvieron una estancia intrahospitalaria mayor y ameritaron más días de esquema antibiótico. También se encontró que los niveles séricos de vitamina D en la madre, son proporcionales a los niveles séricos del recién nacido. (25)

Los recién nacidos son especialmente vulnerables a las infecciones nosocomiales. Se deben implementar medidas universales preventivas como el lavado de manos, así como evitar en lo posible procedimientos invasivos, entre ellos el menor uso de dispositivos intravasculares, reducir la ventilación invasiva el menor tiempo posible, así como el uso racional de antibióticos. (26)

La sepsis neonatal será en los próximos años sin duda alguna, una patología de la cual se continuará investigando ya que cada día se logra mediante la experimentación un mejor conocimiento de su fisiopatología. Estudios prometedores como el publicado en la revista de cirugía pediátrica por el Dr. Hansen, donde observan que la deficiencia que la inhibición del receptor de la proteína quinasa 3, disminuye de forma importante la inflamación sistémica y sobretodo la lesión a órganos, podría aumentar la sobrevivencia de los recién nacidos infectados y con menor riesgo de secuelas. (27)

De igual forma la tendencia actual es encontrar marcadores de respuesta inflamatoria sistémica que sean altamente sensibles y específicos en la sepsis neonatal con el objetivo de instaurar un tratamiento pronto sin abusar de antibióticos, ofreciendo una mejor atención médica, tal es el caso de la proadrenomedulina (pro-ADM). Se llevó a cabo un estudio, donde se estudiaron 60 recién nacidos con diagnóstico comprobado de sepsis neonatal con cultivos de sangre positivos y 30 recién nacidos sanos. Se tomó como punto de corte de valor normal para la proadrenomedulina 4.3nmol/L y se juntó con alteraciones en la biometría hemática completa y una proteína C reactiva elevada. Se encontró que en conjunto se tiene un sensibilidad de 93.3% y una especificidad de 86.7%. Sin embargo, este estudio aún requiere un grupo mayor de casos. (28)

Otro instrumento que se ha utilizado para la determinar la posibilidad de desarrollar sepsis neonatal en el recién nacido es la conocida como “calculadora de sepsis neonatal” probada en países desarrollados como Australia donde se encontró una reducción del manejo empírico de la sepsis neonatal del 12 al 7.6% únicamente con dicha herramienta en la unidad hospitalaria efectora del estudio. Se refiere que solamente contaron con un caso donde no se inició con manejo empírico y el paciente desarrolló sepsis neonatal temprana, grupo donde participaron 530 pacientes. (29)

Por último cabe recordar que sin importar el mecanismo de detección oportuna de la sepsis neonatal, esta continua siendo una de las principales causas de muerte en los recién nacidos en América Latina. Se ha realizado un estudio con la participación de

múltiples centros de salud, donde se buscaba mostrar el tiempo de inicio de la sintomatología con el inicio del esquema antibiótico adecuado para el manejo, considerando como un tiempo máximo adecuado de 2 horas. Se estudiaron 821 recién nacidos con el diagnóstico de sepsis neonatal en 623 centros. Se encontró que el 61.8% recibe un esquema antibiótico pronto y adecuado, siendo el más común ampicilina más aminoglucósido. El 32.3% recibió el tratamiento con más de dos horas de diferencia y con cualquier antibiótico que se tuviera disponible en el centro de salud. Un 5.9% recibió un manejo antibiótico adecuado pero más allá de las 2 horas. Como se puede observar a pesar de que con muchos esfuerzos, se ha logrado avanzar en la detección y manejo oportuno de la sepsis neonatal, aún no ha sido suficiente, por lo que es una patología que aún cuenta con muchos cabos por resolver. (30)

## ***Pregunta de investigación.***

¿Cuál es el perfil epidemiológico de la sepsis neonatal en los recién nacidos atendidos en el hospital del niño DIF Hidalgo?



## ***Justificación.***

La sepsis neonatal temprana y tardía, son patologías que conllevan un alto índice de morbilidad y mortalidad en la etapa neonatal. Dichas complicaciones secundarias a la patología mencionada pueden ser prevenibles con un diagnóstico y manejo adecuado de forma temprana.

La sepsis neonatal es también, una de las principales causas de promover la resistencia antibiótica, ya que suele ser una enfermedad en la cual los profesionales de la salud pueden de forma no intencionada caer en el abuso del esquema antibiótico de amplio espectro y con duración prolongada del mismo, muchas veces secundario a la falta de un perfil epidemiológico donde se demuestre el aislamiento de los principales agentes patógenos en sus unidades de cuidados intensivos, ya que aunque es cierto que debe de iniciarse el esquema antibiótico de forma empírica lo más pronto posible, dar un tratamiento dirigido lo más temprano posible permite disminuir el abuso de antibióticos y dar esquemas con duración más corta en relación a terapia empírica. Esto disminuye la ocupación en las salas de cuidado neonatales, las cuales se encuentran ya con sobrecupo en nuestro país, al acortar los días de estancia hospitalaria en el servicio.

Una mejoría de las condiciones clínicas más rápidas, también promueve un contacto temprano con los padres, para el adiestramiento en el manejo del recién nacido y fomentar sobretodo, la lactancia materna el mayor tiempo posible con los beneficios que dicha práctica conlleva. Además, un manejo óptimo de dichas patologías, reducirá no solo los días de estancia, el sobre cupo, y la resistencia a antibióticos, si no que, disminuirá los costos para las unidades de salud, pudiendo aprovechar dicho presupuesto en otras áreas que lo requieran.

Al no existir un perfil epidemiológico de la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital del Niño DIF Hidalgo, sobre la sepsis neonatal, conociendo las secuelas que dicha patología puede ocasionar en los recién nacidos de por vida y la incidencia de casos que se presentan en nuestro medio, es realmente importante la realización de este proyecto con el fin de conocer la epidemiología de este padecimiento de manera fidedigna, para ayudar a proponer a futuro el manejo óptimo de pacientes con sepsis neonatal para que se elimine o se reduzcan al mínimo los efectos negativos del sobre diagnóstico y manejo prolongando de esta patología y la afección a la calidad de vida futura de los recién nacidos, así también será útil para crear una pauta de base para otros estudios relacionados con la patología.

# ***Objetivos.***

## ***Objetivo general:***

Determinar el perfil epidemiológico de la sepsis neonatal en pacientes atendidos en el Hospital del Niño DIF Hidalgo.

## ***Objetivos específicos:***

1.- Conocer la incidencia semestral de pacientes recién nacidos prematuros, a término o post término que presenten sepsis neonatal, atendidos en el Hospital del Niño DIF Hidalgo.

2.- Identificar las semanas de gestación que presentan los pacientes al nacimiento que cursan con sepsis neonatal y son atendidos en el Hospital del niño DIF Hidalgo.

3.- Clasificar la incidencia de casos diagnosticados como sepsis neonatal temprana y sepsis tardía, en los recién nacidos tratados por dichos cuadros en el Hospital del niño DIF Hidalgo.

4.- Analizar las principales complicaciones patológicas agregadas que se encuentran en pacientes recién nacidos atendidos por sepsis neonatal en el Hospital del niño DIF Hidalgo.

5.- Analizar las alteraciones más frecuentes encontradas en los resultados de biometría hemática y reactantes de fase aguda con los que se reciben los pacientes neonatos que cursan con sepsis neonatal en el Hospital del niño DIF Hidalgo.

## ***Hipótesis.***

Los pacientes a los que se les realiza el diagnóstico de sepsis neonatal únicamente por clínica, sin datos de respuesta inflamatoria sistémica comprobados, ni laboratorios o cultivos que comprueben dicha patología, están siendo sobre diagnosticados y recibiendo esquemas innecesariamente prolongados de antibiótico.

## ***Metodología.***

### ***I.- Tipo de estudio:***

Retrospectivo, descriptivo, observacional, de corte transversal, con diseño epidemiológico.

### ***II.- Población:***

Recién nacidos de cualquier género, que acudan al Hospital del Niño DIF Hidalgo a los que se les realice el diagnóstico de sepsis neonatal temprana o tardía.

### ***III.- Criterios de inclusión:***

Pacientes recién nacidos de cualquier género que hayan acudido al Hospital del Niño DIF Hidalgo en el período a evaluar con el diagnóstico de sepsis neonatal temprana o tardía.

### ***IV.- Criterios de eliminación:***

Pacientes mayores a 28 días de vida extra uterina.

### ***V.- Criterios de exclusión:***

Expedientes incompletos de pacientes diagnosticados de sepsis neonatal temprana o tardía que no permitan obtener los datos completos requeridos para ser estadísticamente incluidos a éste estudio.

### ***VI.- Fuentes de información:***

Expedientes clínicos del Hospital del niño DIF Hidalgo que cuenten con los diagnósticos ya mencionados en el lapso de tiempo determinado.

**VII.- Análisis estadístico de la información:**

El análisis estadístico de la información se realizó al contar con los resultados encontrados y recabados en el formato de recolección de datos y se procedió a la realización de gráficas para su representación en el programa Excel. Finalmente se llevó a cabo el análisis y discusión de los mismos, para terminar con la realización de las conclusiones sobre éstos.

**VIII.- Cronograma de actividades:**

	<b>Mes 1 Septiembre 2018</b>	<b>Mes 2 Octubre 2018</b>	<b>Mes 3 Noviembre 2018</b>	<b>Mes 4 Diciembre 2018</b>	<b>Mes 5 Enero 2019</b>
<b>Validación de instrumento de medición.</b>	X				
<b>Gestión para realizar investigación en el Hospital del Niño DIF Hidalgo.</b>	X				
<b>Recolección de datos.</b>		X	X		
<b>Elaboración y captura de base de datos.</b>			X	X	
<b>Análisis de resultados.</b>				X	
<b>Escritura e impresión de tesis.</b>					X

**IX.- Definición operacional de variables:**

**Prevalencia:** Es una magnitud que mide el número de repeticiones por unidad de tiempo de cualquier fenómeno o suceso periódico. La prevalencia de una enfermedad es el número total de los individuos que presentan un atributo o enfermedad en un momento o durante un periodo dividido por la población en ese punto en el tiempo o en la mitad del periodo.

En éste caso serán los pacientes en etapa neonatal de cualquier género y cualquier edad gestacional que acudan al hospital del Niño DIF Hidalgo que tengan el diagnóstico de sepsis neonatal.

**Sexo:** Diferenciación de género masculino o femenino, según sus caracteres sexuales secundarios .

**Edad:** Tiempo de vida transcurrido a partir del nacimiento de un individuo, se considera en éste trabajo de 0 a 28 días de vida.

**Edad gestacional:** Tiempo transcurrido desde la fecundación, hasta el momento del nacimiento del paciente.

**Agente causal:** Es aquel o aquello que tiene la capacidad de actuar o de producir algo. Siendo el factor que se encuentra en el medio ambiente y que por sus características puede generar un trastorno de salud a un huésped. Se consideran causales, ya que son el motivo directo del desarrollo de una enfermedad.

**Complicaciones:** Se considera a la presencia de un estado no deseado y / o inesperado en la evolución prevista.

**Tratamiento:** Se considera el manejo que se brinda al paciente con el fin de revertir en el menor tiempo y menor cantidad de efectos adversos el cuadro patológico que afecta al paciente.

**Sepsis neonatal temprana:** Se define como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, como resultado de infección probada o sospechada durante las primeras 72 horas de vida.

**Sepsis neonatal tardía:** Se define como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, como resultado de infección probada o sospechada posterior a las 72 horas de vida y hasta los 28 días de vida extrauterina.

**Temperatura:** Es una magnitud de medición referida a las nociones comunes de calor medible cuantitativamente mediante un termómetro que se relaciona con la energía interna de un sistema termodinámico como el cuerpo humano. En este trabajo de medirá con grados Celsius ( $^{\circ}\text{C}$ ) y se clasificará como hipotermia con un resultado menor a  $36^{\circ}\text{C}$  y como fiebre o hipertermia a un resultado de  $38.5^{\circ}\text{C}$  o mayor en recién nacidos de término. Mientras que en recién nacidos de 35 semanas de gestación la temperatura mínima para considerar fiebre será de  $38^{\circ}\text{C}$ .

**Taquicardia:** Se denomina al aumento de la frecuencia cardiaca neonatal manifestada a través de la medición total de latidos cardiacos presentes durante un minuto, considerándose como dato de respuesta inflamatoria cuando alcancen o superen los 160 latidos por minuto.

**Bradycardia:** Se denomina a la disminución de la frecuencia cardíaca neonatal manifestada a través de la medición total de latidos cardíacos presentes durante un minuto, considerándose como dato de respuesta inflamatoria cuando disminuyan de los 100 latidos por minuto.

**Frecuencia respiratoria:** Es la cantidad de ciclos respiratorios completos que presenta un recién nacido, que inician con la inhalación y culminan con la exhalación durante un minuto de tiempo. Se considera como dato de respuesta inflamatoria sistémica cuando supera las 60 respiraciones por minuto en un recién nacido.

**Recuento leucocitario:** Examen realizado en una muestra de sangre donde se realiza el conteo de glóbulos blancos en una biometría hemática, expresadas comúnmente en células/litro (cel/l). Se considerará como dato de respuesta inflamatoria sistémica cuando en un recién nacido de 0 a 7 días de vida se encuentre por debajo de 5,000 cel/l o por arriba de 34,000 cel/l. Mientras que para un recién nacido de 8 a 28 días se considerará con un conteo por debajo de 5,000 cel/l o mayor a 19,500 cel/l.

**Hipotensión:** Es la disminución de la presión sanguínea arterial en contra de las paredes arteriales, la cual es medible por lo general a través de un baumanómetro. En el caso del recién nacido son parámetros muy variables y se considera cuando se encuentra 2 percentiles por debajo de la percentil 50 para la edad de gestación en las primeras 72 horas de vida y de la percentil 50 para la edad post gestacional posterior a las 72 horas de vida.

#### **X.- Aspectos éticos y marco legal:**

Ésta tesis fue revisada y aprobada por el comité de ética de la coordinación de enseñanza del Hospital del Niño DIF Hidalgo y fue realizada bajo la ley 17 de investigación en salud fracción I de los Estados Unidos Mexicanos.

Respecto al Tratado de Helsinki, el desarrollo de éste trabajo se realizó mediante la revisión de expedientes clínicos de donde se obtuvieron los datos requeridos para la conformación de este perfil epidemiológico sobre pacientes con sepsis neonatal. No se realizaron modificaciones en el tratamiento que pudieran poner en riesgo la integridad del paciente, únicamente se valoraron de forma objetiva los datos para llevar a cabo un perfil epidemiológico.

En cuanto a los principios operacionales del Tratado de Helsinki, se espera que con esta tesis actualmente concluida, se obtenga un beneficio para las futuras generaciones que presenten la patología estudiada. Se realizó éste trabajo con la finalidad de su publicación para que pueda estar al alcance de cualquier interesado al tema. Éste trabajo se realizó sin ningún conflicto de interés.

## ***XI.- PROGRAMACIÓN DE RECURSOS Y PRESUPUESTO***

El costo monetario total de éste trabajo, fue cubierto en su totalidad por el médico residente de neonatología Dr. Daniel Armando Briceño Abraham , quien realizó éste trabajo.

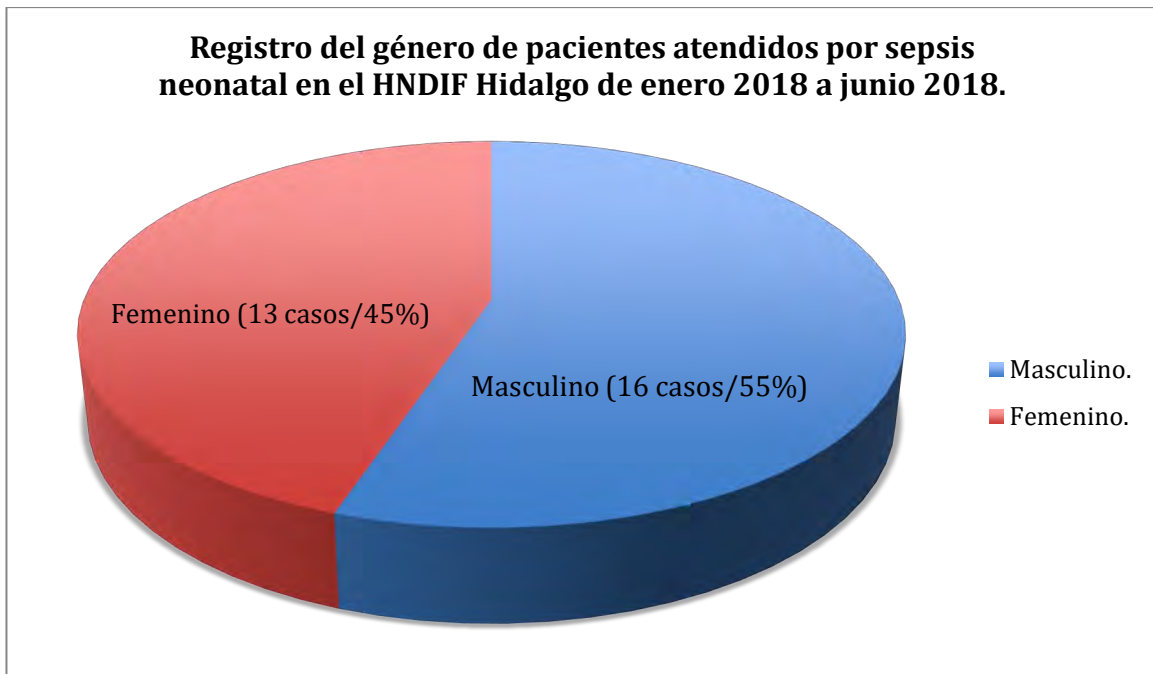
## **Resultados**

Se reportan un total de 29 pacientes con el diagnóstico de sepsis neonatal, según los códigos de la clasificación internacional de enfermedades, décima edición (CIE-10), que maneja el Hospital del niño DIF Hidalgo, como método para organizar sus expedientes clínicos de forma electrónica.

Durante la revisión se encontraron 3 defunciones, todas ellas acompañadas de comorbilidades asociadas a la sepsis neonatal, dichas patologías agregadas fueron gastrosquisis en un caso y tetralogía de Fallot en los dos casos restantes.

No fue necesaria la aplicación de criterios de exclusión ni de eliminación plasmados en éste trabajo ya que se pudieron recabar todos los datos necesarios en los 29 casos encontrados, así como encontrarse todos los pacientes en los primeros 28 días de vida al ingreso al servicio de neonatología.

Respecto al género de los pacientes se obtuvo del total de 29 casos, una mayoría del género masculino con un total de 16 recién nacidos contra 13 del sexo femenino, como se muestra en la figura 1, en una proporción de 1.2/1.



**Figura 1. Se encontró una mayor afectación por sepsis neonatal en pacientes masculinos con una proporción de 1.2/1 en los recién nacidos atendidos en el HNDIF Hidalgo de enero 2018 a junio 2018.**



En cuanto a las semanas de gestación que presentan los pacientes con sepsis neonatal atendidos en nuestro hospital, se encontraron casos que van desde las 27 semanas de gestación al momento del nacimiento, hasta las 42 semanas los productos más maduros. Siendo la mayor frecuencia pacientes obtenidos a las 38 semanas de gestación con un total de 7 casos.

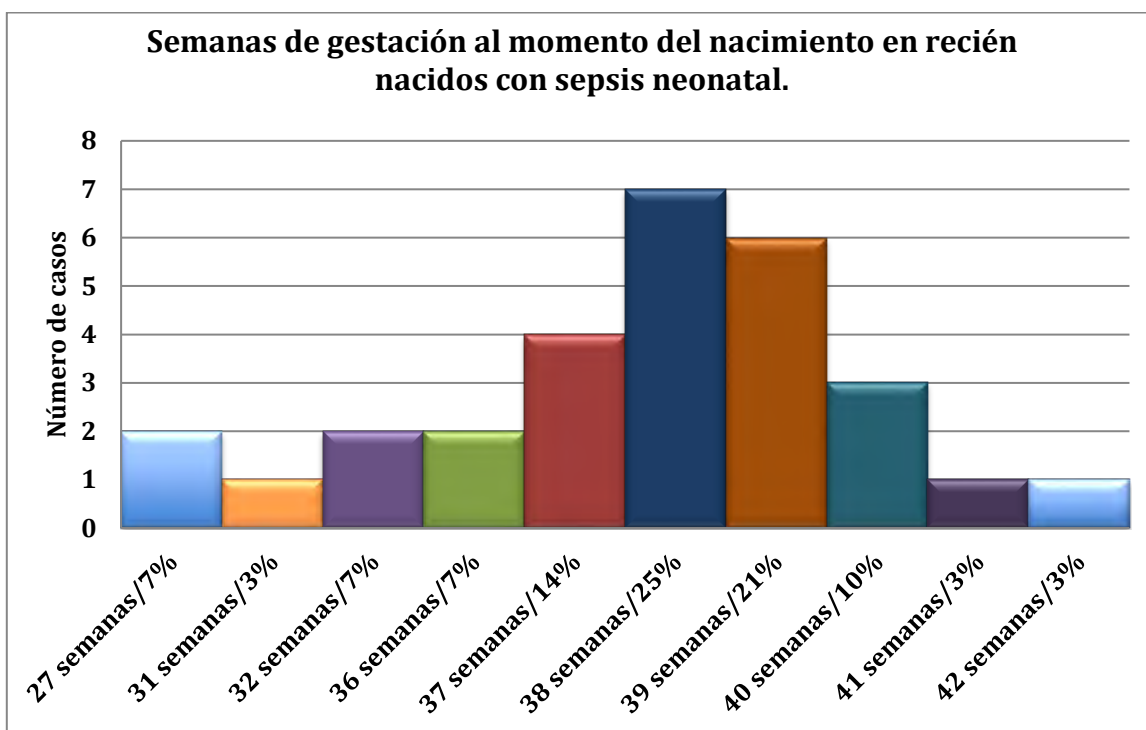


Figura 2. Se encontró con el mayor número de casos a los pacientes obtenidos a las 38 semanas de gestación que cursaron con sepsis neonatal y fueron atendidos en el Hospital del niño DIF Hidalgo durante el periodo estudiado.

Para el análisis relacionado a la edad de vida extrauterina con la que ingresaron a nuestro hospital los pacientes que cursaron con sepsis neonatal, se realizaron subgrupos de edad para realizar el gráfico de manera más clara. Siendo el subgrupo de edad más afectado de 18 a 22 días de vida con 11 de los 29 casos

encontrados, el caso de menor edad fue de 1 paciente de 5 horas día de vida y el mayor, de 23 días de vida extrauterina.

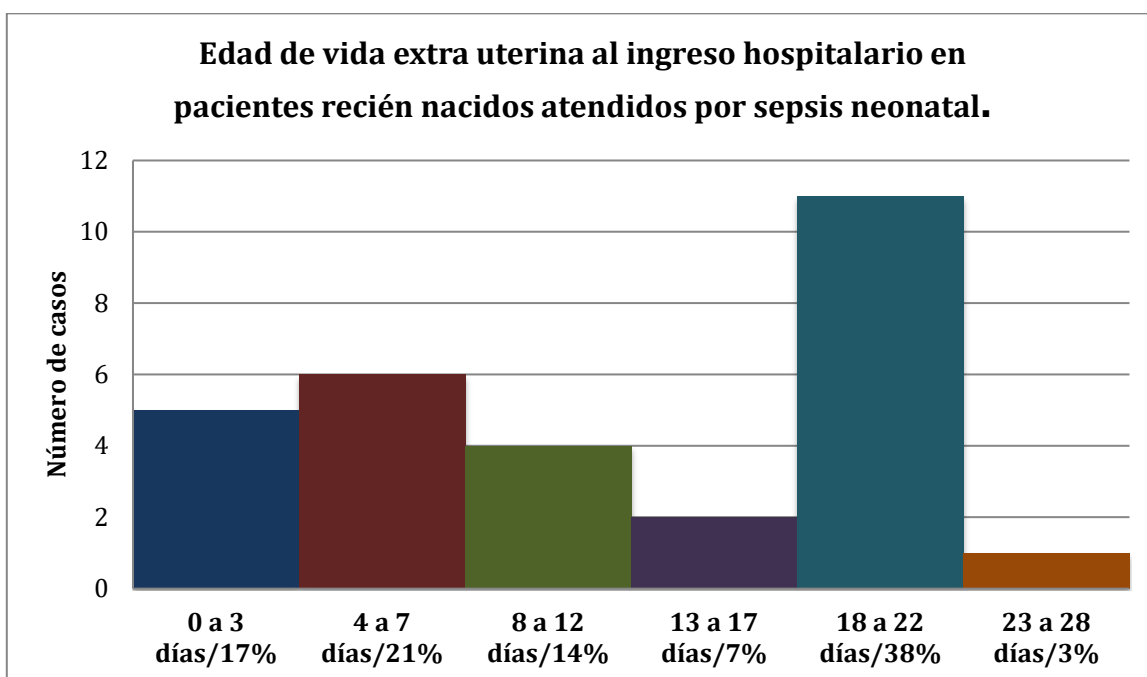


Figura 3. Se encontró al subgrupo de edad de 18 a 22 días de vida extrauterina, como el más afectado por sepsis neonatal con un total de 11 de los 29 casos revisados, siendo el equivalente al 38% del total.

La sepsis neonatal se clasifica como temprana o tardía dependiendo del momento del inicio de la sintomatología y al diagnóstico de la misma, con punto de corte a las 72 horas de vida. En este trabajo, encontramos que en el Hospital del Niño DIF Hidalgo, fue predominante la sepsis neonatal tardía sobre la de inicio temprano en una relación 1/3.8 casos.

### Casos encontrados de sepsis neonatal divididos en inicio temprano y tardío.

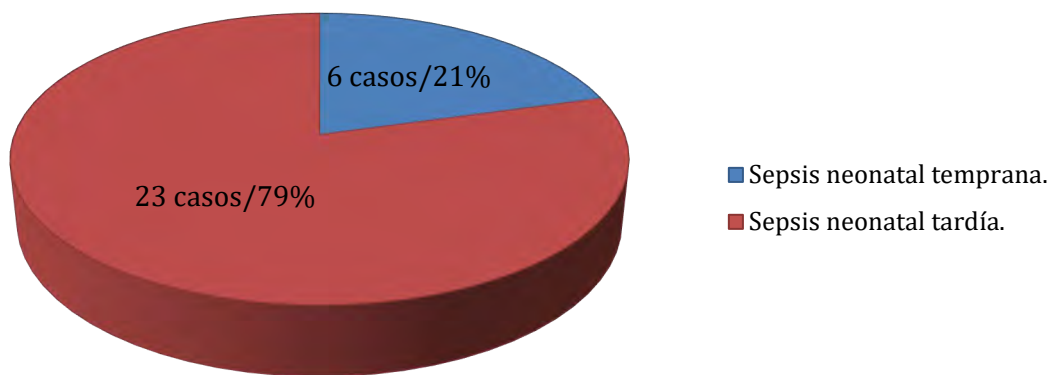
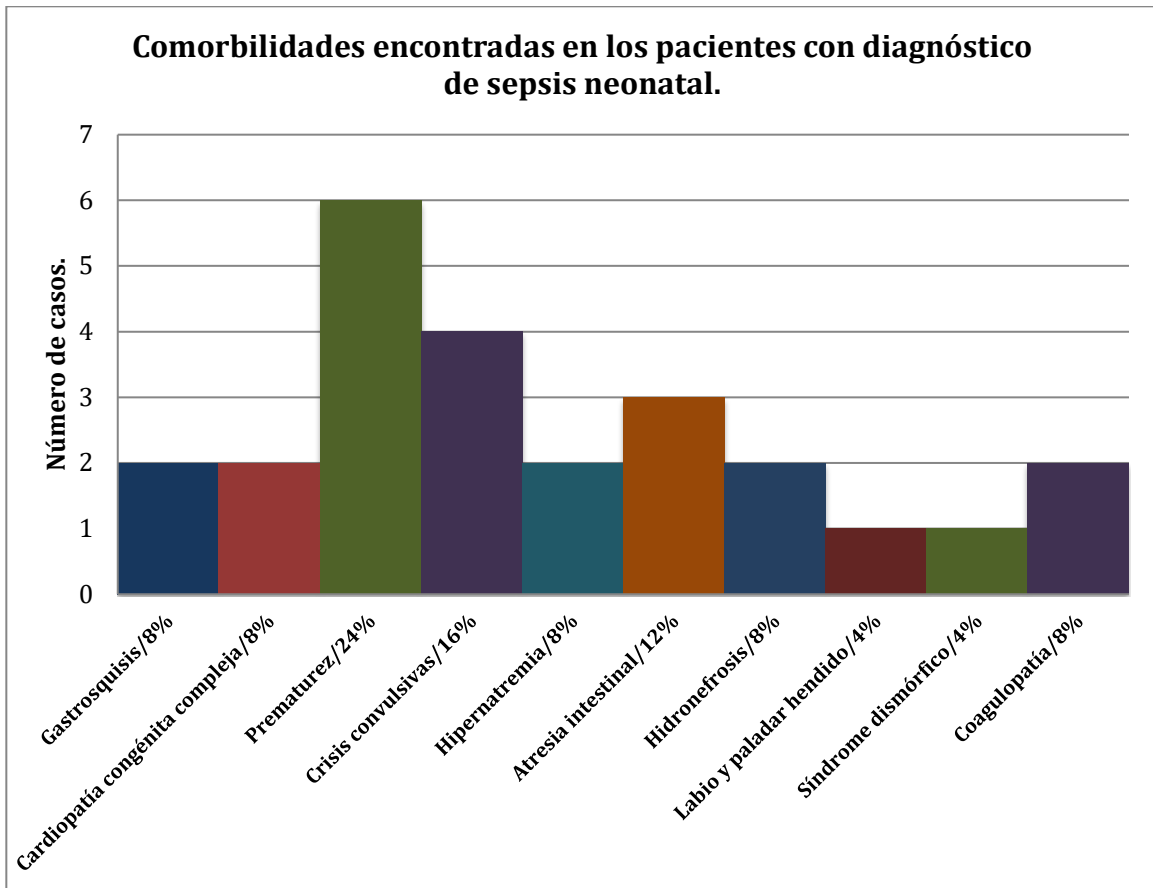


Figura 4. Se encontró un predominio de casos de sepsis neonatal tardía con un total de 23 de los 29 casos revisados, siendo el equivalente al 79% de los pacientes manejados con dicho diagnóstico.

Con relación a los estados patológicos asociados a los diagnósticos de sepsis neonatal realizados en los pacientes atendidos en nuestro nosocomio, se encontraron complicaciones agregadas en 21 de los 29 casos, con una variedad de 13 diagnósticos en las patologías sumadas en los pacientes, siendo la más frecuente la prematurez. Cabe mencionar que 4 de los 29 casos padecían más de una comorbilidad en un mismo paciente.



**Figura 5.** Se reporta como la comorbilidad asociada más frecuentemente a la sepsis neonatal, la prematurez, la cual se relacionó en el 24% de los casos que contaron con comorbilidades agregadas.

De los 29 casos analizados, se logró la identificación del agente causal en 10 de los 29 casos. Todos estos fueron aislados en hemocultivo sanguíneo, no fue posible el hallazgo en otros cultivos tomados como urocultivo, cultivo de líquido cefalorraquídeo, punta de catéter, entre otros que se solicitan individualizando cada caso de los pacientes. El porcentaje de aislamiento por hemocultivo coincide con lo reportado en la literatura. El agente causal encontrado más frecuentemente fue

Staphylococcus epidermidis en 3 de los 10 reportes de hemocultivos positivos. No se consideró contaminación de la muestra, ya que en la sensibilidad antibiótica sí mostraron resistencia antibiótica al menos a un fármaco. Es de resaltar que de los 3 pacientes que fallecieron en este trabajo, en todos, se contó con aislamiento del germen, con un caso de Klebsiella pneumoniae y dos de Staphylococcus epidermidis.

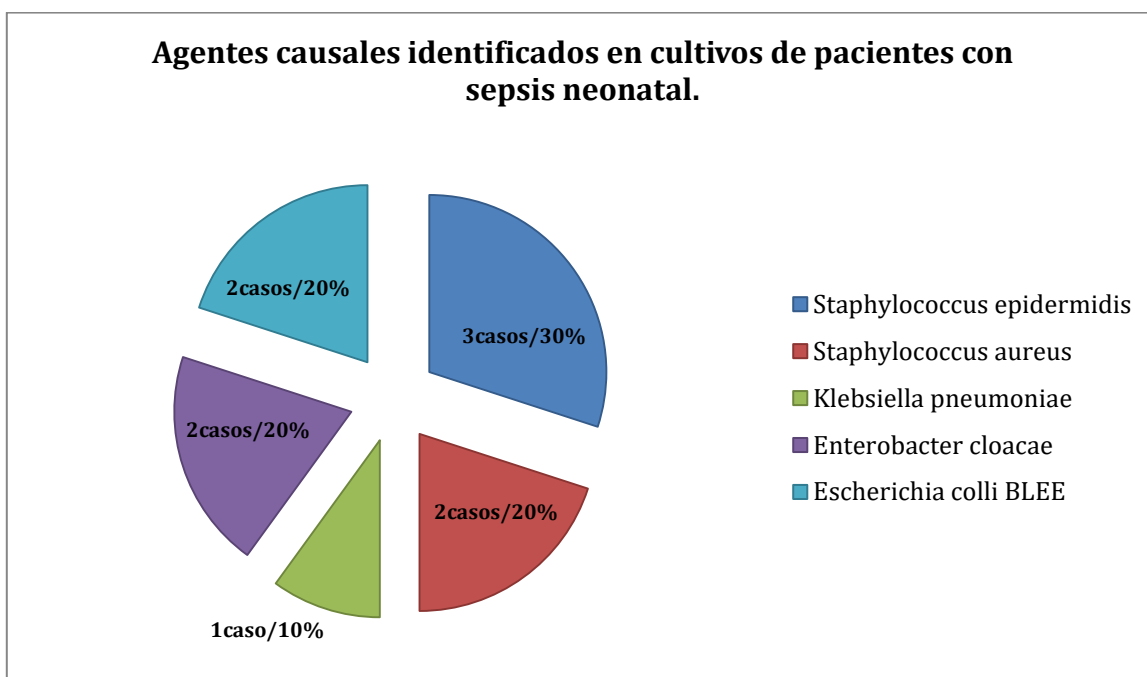
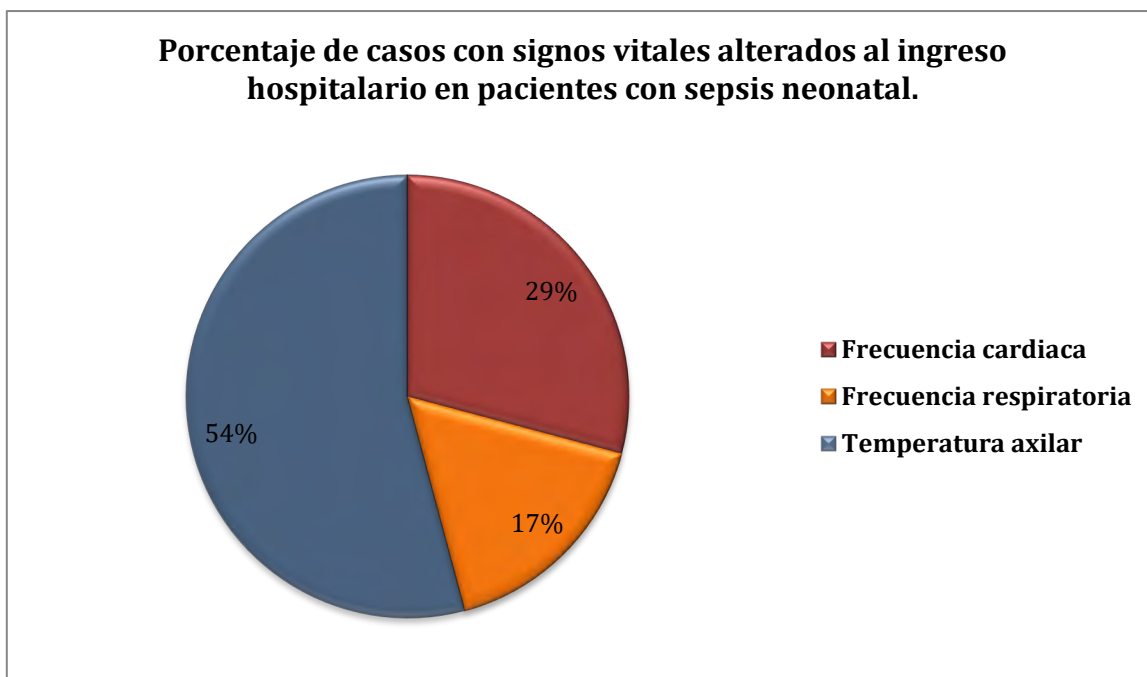


Figura 6. El agente causal más frecuentemente aislado fue Staphylococcus epidermidis en 30% de los aislamientos.

Se identificaron rangos anormales con base a los signos vitales de los recién nacidos que padecieron sepsis neonatal. Las alteraciones en la temperatura corporal como principal indicador clínico fueron las más frecuentes en 13 de los 29 casos donde se confirmó el diagnóstico, 11 de dichos casos presentaron elevación de la temperatura y 2 casos con hipotermia. Se identificó en segundo lugar a la frecuencia cardíaca, seguido de la frecuencia respiratoria. Cabe recalcar que se pudieron encontrar recién

nacidos que tuvieron alteración en más de uno de los signos vitales registrados. La tensión arterial no se encontró con alteraciones.



**Figura 7.** La principal alteración encontrada en los recién nacidos donde se confirmó el diagnóstico de sepsis neonatal fue la variación de la temperatura corporal registrada a nivel axilar en rangos anormales, se encontraron 13 de los 29 casos con dicha alteración.

Respecto a los resultados alterados en las biometrías hemáticas tomadas al ingreso de los pacientes con sepsis neonatal, se encontraron alteraciones en la cuenta leucocitaria en 6 pacientes únicamente, las cuales estuvieron fuera del rango adecuado para la edad al momento de la toma de la muestra. Sin embargo, se analizaron los diferenciales de cada biometría hemática, donde se encontró neutrofilia/neutropenia, linfocitosis más no linfopenia, bandemia y la relación bandas/neutrófilos mayor a 0.2 en 5 casos aún con diferenciales normales. En relación

a la serie roja, se encontró plaquetopenia/plaquetosis en 8 casos. Se hace mención de que algunos recién nacidos presentaron alteración en más de un tipo celular.

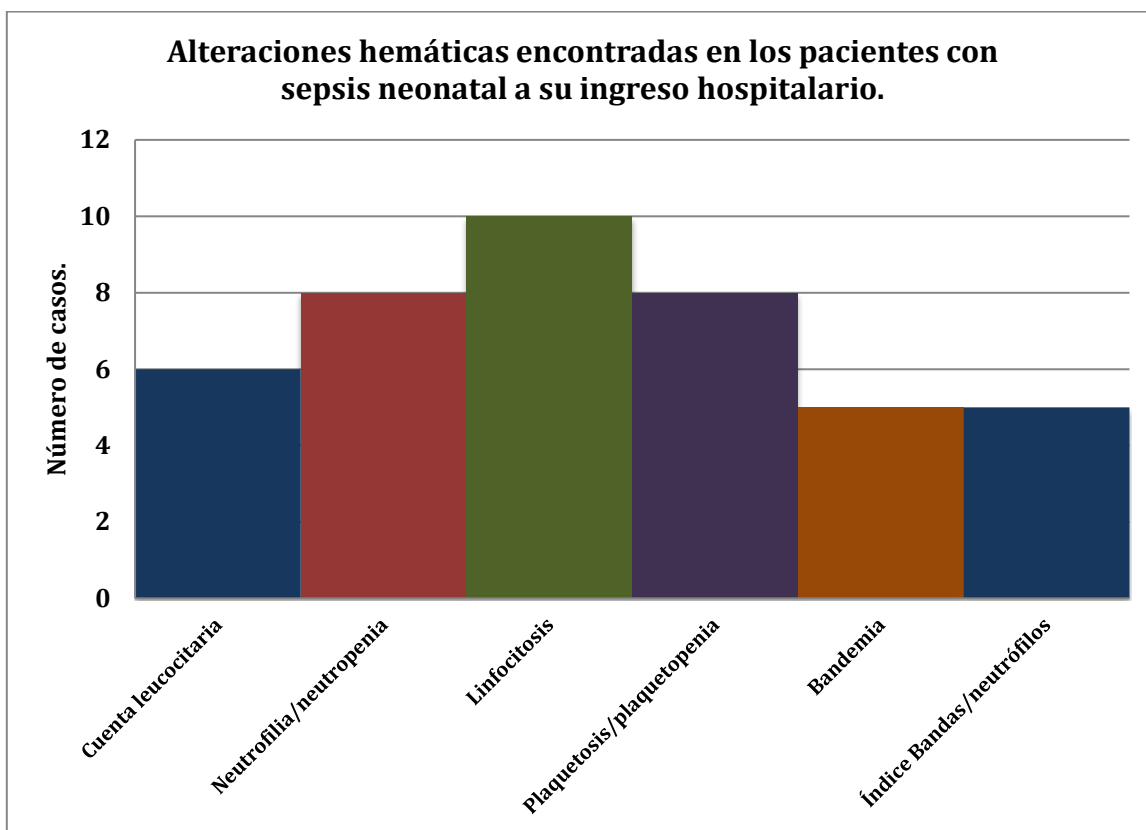


Figura 8. Se encontró linfocitosis en 10 de los casos que mostraron alteración en la biometría hemática, seguido de valores fuera de rango normal para neutrófilos y plaquetas.

Se han encontrado positivos para sepsis neonatal los reactantes de fase aguda en 13 de los 29 casos analizados, los reactantes que utilizamos en nuestro hospital son procalcitonina y proteína C reactiva. No en todos los casos se solicitan ambos ya que se individualiza cada paciente. En 5 de los casos no fueron concluyentes ya que se reportaron por encima del rango negativo, pero por debajo del rango de positividad. El resto fueron negativos.

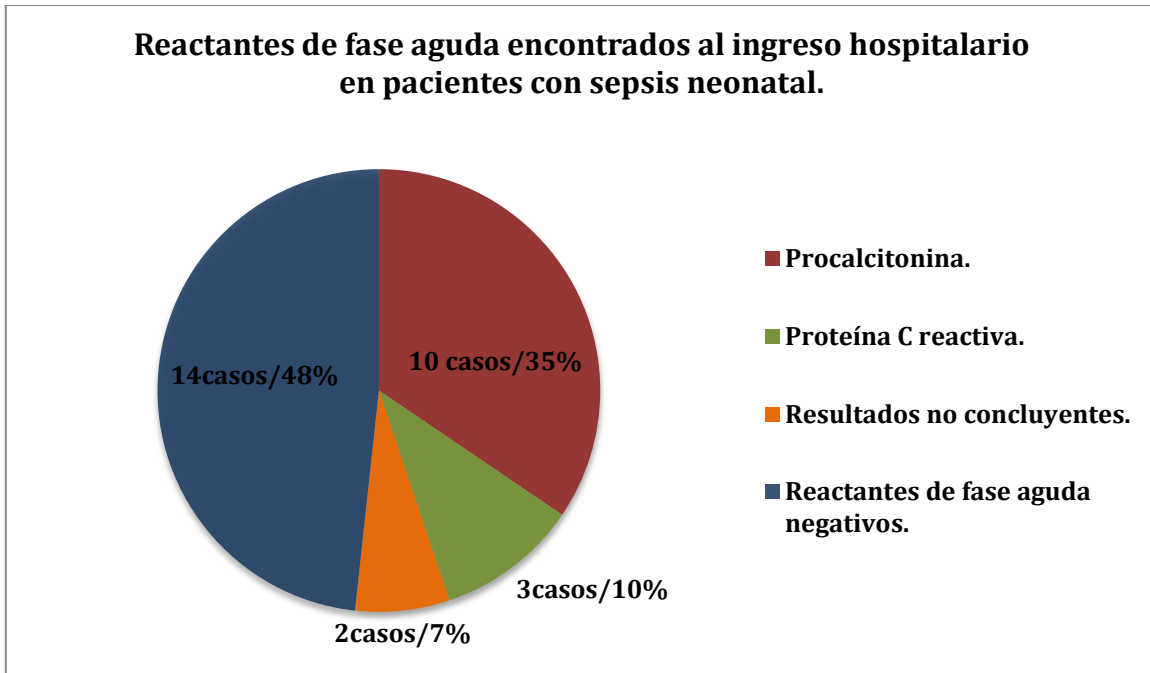


Figura 9. En los reactantes que se encontró un valor positivo para sepsis neonatal fue la procalcitonina el más frecuente. Sin embargo tanto éste como la proteína C reactiva, fueron superados por reactantes reportados negativos para la patología estudiada.

## **Discusión.**

Se reportaron un total de 29 expedientes clínicos pertenecientes a pacientes con el diagnóstico de sepsis neonatal en los códigos de la “Clasificación internacional de enfermedades, décima edición” (CIE-10), la cual se utiliza en el Hospital del niño DIF Hidalgo como método organizado de expedientes clínicos de forma electrónica.



Durante los hallazgos en la realización de este trabajo, encontramos 3 defunciones con el diagnóstico de sepsis neonatal, lo que representa el 10.3% del total de casos analizados, siendo una mortalidad elevada dicho porcentaje.

Se encontró una mayor afección al género masculino en relación 1.2/1 respecto al género femenino. Dicho predominio del género masculino no se ha reportado en los estudios más importantes de sepsis neonatal de nuestro país, como lo son el realizado en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) por el Dr. W. Rodríguez en 2015 o el realizado en diferentes centros del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) por los doctores Flores y Ramírez en 2017. De igual forma en libros publicados en nuestro país como el Manual de Neonatología del Dr. Rogelio Rodríguez o las Normas y Procedimientos de Neonatología del INPer no hacen hincapié en el género de los pacientes como un factor predisponente en el desarrollo de la patología.

Respecto a la edad gestacional, encontramos con mayor frecuencia pacientes obtenidos a las 38 semanas de gestación, seguido de 39 semanas de gestación y en tercer lugar a los de 37 semanas de gestación que cursaron con sepsis neonatal. Esto llama la atención ya que son pacientes considerados de término, lo que contrasta con la literatura general, como es el caso de las “Guías de Práctica Clínica” de nuestro país o el “Manual de Neonatología” del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. Ya que se considera la prematurez como un factor predisponente para infecciones en el periodo neonatal y el desarrollo de sepsis. Siendo este factor de riesgo mencionado también en publicaciones internacionales del Dr. Richard A. Polin sobre el manejo temprano de los recién nacidos con sepsis en 2017.

Para la edad de vida extrauterina con lo que ingresan los pacientes a nuestro nosocomio con el diagnóstico de sepsis neonatal, se encuentra de manera predominante un rango de 18 a 22 días de edad, con el 38% de los pacientes reportados, seguido con el 21% en el rango 4 a 7 días de edad y en tercer puesto de frecuencia al rango de 0 a 3 días de edad. Esto es importante ya que dependiente de la edad de aparición y diagnóstico se decide el tratamiento antibiótico de inicio de los pacientes, así como la sospecha de gérmenes causales. Con base a los rangos más frecuentes de edad encontrados es evidente suponer que el mayor diagnóstico en el perfil epidemiológico realizado respecto al tiempo de instauración del cuadro es la sepsis de inicio tardío con una mayoría del 79%.

Se encontraron estados patológicos asociados a los diagnósticos de sepsis neonatal en 21 de los 29 casos reportados, con una diversidad de 13 comorbilidades no favorables al pronóstico de los pacientes, además que 4 de los casos revisados presentaron más de una patología agregada. De los estados patológicos agregados el más común fue la prematurez con el 24% de los pacientes, lo cual es igual a lo reportado en la literatura de múltiples fuentes, en nuestro país por ejemplo en la publicación del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” la cual se llevó a cabo por el servicio de neonatología de dicha institución en el año 2014. A nivel internacional también son muchos los autores que concuerdan en que la prematurez es el principal factor de riesgo para desarrollar sepsis neonatal, como lo son la Dra. Mishra en 2016 donde habla sobre el diagnóstico oportuno de la sepsis neonatal mediante su identificación temprana y el Dr. Stoll en el mismo año, pero con enfoque a recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento. Ambos autores reconocidos por la Academia Americana de Pediatría. Lo que se encontró agregado fueron crisis

convulsivas con el 16% sin haberse demostrado meningitis por medio de punción lumbar y cultivo de líquido cefalorraquídeo, así como tampoco encontrarse desequilibrio electrolítico ni hemorragia intraventricular. Por otro lado patologías no tan frecuentes como atresias intestinales o cardiopatías congénitas complejas las cuales fueron Tetralogía de Fallot en todos los casos donde se encontraron problemas cardiacos en éste perfil epidemiológico complicaron entre ambas el 20% de los pacientes con sepsis neonatal.

Con relación a los aislamientos de agentes causales en pacientes con sepsis neonatal, se logró en el 34% de los casos, esta estadística es coincidente con la identificación de gérmenes mediante la toma de cultivos sanguíneos reportada en la literatura internacional como lo son las guías de la Infectious Diseases Society of America, e incluso discretamente superior ya que dichas guías mencionan un 30% de cultivos positivos en pacientes con sepsis neonatal. En el caso específico de éste perfil epidemiológico todos los aislamientos fueron en hemocultivo periférico.

De los agentes causales identificados en este trabajo, el principal germen aislado fue *Staphylococcus epidermidis*, no se consideró contaminación de la muestra ya que presenta resistencia antibiótica en las pruebas de sensibilidad por laboratorio. Hubo igual número de casos con aislamientos de *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* BLEE y un solo caso de *Klebsiella pneumoniae*. Todos estos agentes son reportados en la literatura de nuestro país como el caso de las “Guías de práctica clínica” y el “Manual de Normas y procedimiento de Neonatología” del Instituto Nacional de Perinatología, así como en literatura de otros países como menciona el Dr. Isaacs en su publicación del 2016 donde compara etiologías tanto de países desarrollados como en vías de desarrollo, identificando los mismos gérmenes encontrados en esta tesis como principales agentes causales de sepsis neonatal tanto temprana como tardía.

En los datos de respuesta inflamatoria sistémica como parte de la clínica inicial aceptada a nivel internacional y que es mostrada por pacientes recién nacidos con sepsis, el signo vital que se altera en la mayor parte de los casos fue la temperatura corporal a nivel axilar en un 54% de los pacientes estudiados, seguido de la frecuencia cardiaca en 29% y menos frecuente la frecuencia respiratoria. Estos tres signos vitales se han descrito en la literatura como datos de respuesta inflamatoria sistémica si sus valores encontrados en los pacientes se encuentran fuera del rango normal para la edad del paciente, como lo fue en el caso de este trabajo. Sin embargo, es de señalar que también se describe la tensión arterial, sin embargo en éste análisis no se encontró alteración en ninguno de los casos revisados.

Respecto a los hallazgos en la biometría hemática no se encontró de manera predominante leucocitosis que es el dato descrito más frecuente en la literatura. Por el contrario la linfocitosis sí fue el hallazgo más común en 10 casos, seguidos en segundo puesto de frecuencia por igual alteraciones en el conteo de neutrófilos y en el conteo plaquetario. El índice bandas/neutrófilos y bandemia, sólo se encontró en 2 casos cada uno. Hay que señalar que la linfocitosis encontrada nos señalaría más procesos infecciosos de origen viral, sin embargo, a pesar de ser el dato aislado más común en éste análisis, los demás parámetros alterados superan por casi el doble de casos al número de alteraciones de biometría hemática encontradas.

En cuanto a los reactantes de fase aguda lo más sobresaliente fue que en el 48% de los casos de sepsis neonatal fueron reportados negativos, lo cual es contrario a lo que se reporta en la literatura. Respecto los que se reportaron positivos el 35% fueron justificados con procalcitonina y 10% con proteína C reactiva, lo que concuerda con la literatura respecto a la sensibilidad de cada una, donde la procalcitonina se considera al día de hoy el mejor medidor de respuesta inflamatoria sistémica.

## **Conclusiones**

Durante la descripción del perfil epidemiológico planteado en éste trabajo se pudieron observar diversas características de interés planteadas en los objetivos específicos descritos al principio del trabajo. De primera instancia el predominio del género masculino con una proporción discretamente mayor de 1.2/1. Lo cual no ha mostrado un claro predominio del género en este trabajo, ni en otros publicados para ser considerado como un factor de riesgo con respecto a la sepsis neonatal.

La edad gestacional de los pacientes afectados con sepsis neonatal más predominante fue de 38 semanas de gestación, es decir, recién nacidos de término, lo que contrasta con la literatura que soporta a la prematurez como principales afectados.

Se encontró a la sepsis neonatal tardía como la más predominante en un 79%, siendo pacientes de 18 a 22 días de vida extrauterina el rango de edad más atendido en nuestro nosocomio. Esto es secundario a que el nosocomio donde se realizó el perfil epidemiológico es un hospital de referencia, es decir, no cuenta con área de tococirugía para la atención de nacimientos, por lo que la totalidad de los pacientes en etapa neonatal son enviados de otros centros de atención médica públicos o privados, donde por lo general se han mantenido hospitalizados durante algún tiempo recibiendo manejo o por el contrario, pacientes que nacieron sanos, fueron egresados de sus unidades médicas pero estando en su domicilio inician con datos de infección y acuden por sus propios medios a nuestro hospital. Ambas razones generan que la mayoría de los pacientes acudan al Hospital del Niño DIF Hidalgo posterior a las 72 horas de vida.

Sobre los estados patológicos asociados al diagnóstico de sepsis neonatal encontrados en éste análisis, el más frecuente fue la prematurez con el 24% de los casos, lo que es esperado ya que los pacientes que nacen pretérmino son productos inmaduros en todos los sentidos, cuentan con una inmunosupresión propia de la prematurez que los hace susceptibles al desarrollo de infecciones. Además sus barreras anatómicas de defensa son menores con relación a pacientes de mayor edad, así también la inmadurez afecta al sistema digestivo de los pacientes lo que dificulta el aporte adecuado de nutrientes para un crecimiento y fortalecimiento del sistema inmune de manera óptima, esto solo por mencionar algunos aspectos que los hacen más vulnerables al desarrollo de la patología estudiada. Concomitantemente es correcto hacer notar que 4 de los 29 casos padecieron más de una comorbilidad en un mismo paciente.

El agente causal más frecuentemente aislado fue el *Staphylococcus epidermidis*, el cual si bien es una bacteria habitual de la piel en personas sanas, es de resaltar que dichos agentes presentaron resistencias antibióticas en las pruebas de sensibilidad antimicrobiana en el laboratorio al contar con su aislamiento. Lo que nos permite observar un caso más, sobre las repercusiones del abuso en los esquemas antibióticos que van favoreciendo la resistencia de las bacterias a estos y aún siendo parte de la flora habitual de personas sanas, actuaron como agentes patógenos para los seres humanos.

El signo vital que presentó más alteraciones al ingreso de pacientes con sepsis neonatal fue la temperatura corporal a nivel axilar con tendencia a su elevación, se utiliza esta región anatómica por la facilidad en la toma del signo vital mencionado, además de ser la registrada en los expedientes clínicos, sin embargo hay que recordar que la temperatura más confiable del cuerpo es la vía rectal.

La alteración encontrada en la biometría hemática más frecuente fue la linfocitosis, lo que llama mucho la atención ya que un predominio linfocitario nos habla de infecciones de origen viral, lo que indicaría que de no haber contado con otros datos de infección bacteriana pudieron haberse manejado esquemas antibióticos no justificados o prolongados.

El reactante de respuesta inflamatoria sistémica que reportó positividad de manera temprana más frecuentemente fue la procalcitonina lo que es esperado por su rápida elevación, sin embargo hay que recordar que no se mantiene elevada durante tanto tiempo como otros reactantes de fase aguda.

En cuanto a la hipótesis de este trabajo se considera que los pacientes con sepsis neonatal a los cuales se les realiza el diagnóstico únicamente por clínica, sin datos de respuesta inflamatoria sistémica, sin alteraciones de laboratorio o reporte de hemocultivos positivos, en efecto, se están sobre diagnosticando ya que existen criterios muy puntuales aceptados a nivel internacional y que fueron mencionados en este estudio para el diagnóstico de sepsis neonatal. En los pacientes analizados en éste trabajo se encontraron casos donde a la revisión de expedientes, no hubo criterios de inclusión que apoyaran el diagnóstico y que recibirán esquema antibiótico con justificación. Lo que en un mayor número de pacientes podría continuar sucediendo favoreciendo resistencia a antibióticos, así como estancias hospitalarias innecesariamente prolongadas, por lo que habría que ser mucho más precisos al momento de realizar dicho diagnóstico.

Con los análisis de éste perfil epidemiológico se sugiere dar un abordaje diagnóstico y de manejo más puntual, como lo sería ante el caso de tener un paciente con sospecha de sepsis neonatal, iniciar esquema antibiótico con base a los aislamientos más comunes atendidos en el nosocomio ó en base a ser de inicio temprano o tardío, ya que no es recomendable en un paciente con mal estado clínico perder la hora dorada del manejo de sepsis. Solicitar laboratorios con al menos biometría hemática y reactantes de fase aguda individualizando cada caso, analizando los niveles del reactante con las horas de vida, así como la cuenta leucocitaria de la biometría y sus diferenciales, así como los cultivos necesarios dependiendo de cada paciente.

Revalorar al paciente a las 72 horas con nuevos controles de laboratorios biometría hemática y reactante de fase aguda, corroborando los reportes de los cultivos solicitados. De tener ambas biometrías hemáticas sin datos de infección así como ambos reactantes negativos, junto con cultivos negativos, se podrá suspender el esquema antibiótico y evitar así las resistencias bacterianas a los antibióticos, junto con esquemas prolongados y largas estancias intrahospitalarias. Dejando solo en caso de mostrarse alteraciones en laboratorios o cultivos positivos justificación de esquemas antibióticos.

## **Bibliografía**

- 1.-** Prevención, diagnóstico y tratamiento de Sepsis y Choque séptico del Recién Nacido. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; 2017. Disponible en:[http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/283\\_GPC\\_SepsisNeonatal/SS-283-12\\_RER\\_SEPSIS\\_Y\\_CHOQUE\\_SxPTICO\\_RN.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/283_GPC_SepsisNeonatal/SS-283-12_RER_SEPSIS_Y_CHOQUE_SxPTICO_RN.pdf)
- 2.-** Rodríguez Bonito R. Manual de Neonatología. Segunda Edición. Ciudad de México: McGraw Hill; 2015. ISBN: 978-607-15-644-3.
- 3.-** Cardona J, Carrocera L. Normas y procedimientos de neonatología. Segunda edición. Ciudad de México: Instituto Nacional de Perinatología; 2015.
- 4.-** Davis A, Carsillo J, Rajesh K, et.al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. Critical Care Medicine. 2017. 45 (6):1061- 1093.
- 5.-** Ceriani Cernadas, José María; Neonatología práctica. 4ta edición; Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana, 2015. 916p. ISBN 978-950-06-0446-8.
- 6.-** Ehl S, Gering B, Bartmann P et al. C-Reactive Protein is a useful marker for guiding duration of antibiotic therapy in suspected neonatal bacterial infection. Pediatrics 2014; 99: 216-21.
- 7.-** Guilbourdenche J, Bedu A, Petzol L et al. Biochemical markers of neonatal sepsis: value of procalcitonin in the emergency setting. Ann Clin Biochem 2014;39:130-5.
- 8.-** Mishra UK, Jacobs SE, Doyle LW et al. Newer approaches to the diagnosis of early onset neonatal sepsis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2016;91: F208-F212.
- 9.-** Stoll B, Gordon T. Sepsis in very low birth weight neonates. J Pediatrics 2016; 129:63-81.
- 10.-** Cloherty J, Eichenwald E, Hansen A, Stark A. Manual de Neonatología. Séptima edición. Ciudad de México: Lippincott;2016. ISBN: 9788415419570.
- 11.-** Opal SM The uncertain value of the definition for SIRS Chest 2016;113:1442-1443.
- 12.-** Bone RC: Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: What we do and do not know about cytokine regulation. Critical Care Med.2016;24:163-172.
- 13.-** Young L. Síndrome de Sepsis. En Mandell, Tratado de Infectología. Capítulo 63. 973-987. 5o Edición, 2015. Editorial Médica Panamericana.
- 14.-** Alberto Dougnac L. Sepsis y Shock Séptico. Apuntes de Medicina Intensiva. Pontificia Universidad Católica de Chile.2015;1-9.

- 15.-** Shoemaker, Ayres, Grenvik and Holbrook. Citoquinas. Tratado de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. Editorial Panamericana. Buenos Aires-Argentina. 3<sup>a</sup> Edición. 2015. Capítulo 21:154-160.
- 16.-** Richard S. Hotchkiss, MD., and Irene E. Karl, Ph.D. The pathophysiology and Treatment of Sepsis. *N Engl J Med.* 2013.348;2:138-150.
- 17.-** Craig Gerald. Complement C5a in the Sepsis Syndrome. Too Much of a Good Thing?. *N Engl J Med.* 2013.348;2:167-169.
- 18.-** Hall, Schmidt and Wood. Insuficiencia Orgánica Múltiple: Manifestaciones clínicas, patogenia y tratamiento. Cuidados Intensivos. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México. Segunda Edición. 2015. Capítulo 17:243-270.
- 19.-** Richard A. Polin, et. Al. "Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis". *Pediatrics* 2017; Vol. 129 Núm 5; 1006; American Academy of Pediatrics. Publicado en digital en abril 30, 2017; DOI: 10.1542/peds.0541.
- 20.-** Falciglia G; Hageman J; Schreiber A; Kenneth A; Antibiotic Therapy and Early Onset Sepsis; *Neoreviews* 2016;13;e86. DOI: 10.1542/neo.13-2-e86.
- 21.-** Muller-Pebody B, Johnson AP, Heath PT, Gilbert RE, Henderson KL, Sharland M; iCAP Group. Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;96(1):F4–F8.
- 22.-** Isaacs D. Unnatural selection: reducing antibiotic resistance in neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016;91(1): F72–F74.
- 23.-** Chu A, Hageman J, Schreiber M, Alexander K; Antimicrobial Therapy and Late Onset Sepsis; *Neoreviews* 2014;13;e94; DOI:10.1542/neo.13-2-e94.
- 24.-** Santhanam, S; Arun, S; Rebekah, G; Ponmudi, N.J; Chandran, J; Jose, R; Jana, A.K. Perinatal risk factors for neonatal early onset group B streptococcal sepsis after initiation of risk-based maternal intrapartum antibiotic prophylaxis. A case control study. *Journal of tropical pediatrics.* Ed. 2018; Vol. 64; (4): 312-316.
- 25.-** Dhandai, R; Jajoo, M; Singh, A; Mandal, A; Jain, R. Association of vitamin D deficiency with an increased risk of late onset neonatal sepsis. *Pediatrics and international child health.* Ed. 2018; Vol. 38; (3): 193 – 197.
- 26.-** Guías clínicas del departamento de neonatología 2014. Hospital Infantil de México "Federico Gómez". Capítulo 1.
- 27.-** Hansen, L.W; Jacob, A; Yang, W; Bolognese, A.C; Prince, J; Nicastro, J.M; Coppa, G.F; Wang, P. Deficiency of receptor interacting protein kinase 3 (RIPK3) attenuates inflammation and organ injury in neonatal sepsis. *Journal of pediatric surgery.* Ed. 2018; Vol. 53; (9): 1699 – 1705.
- 28.-** Fahmeyer, S.S; Mostafa, H; Elhafeez, N.A; Hussain, H. Diagnostic and prognostic value of

proadrenomedullin in neonatal sepsis. Korean journal of pediátricas. Ed. 2018; Vol. 61; (5): 156 – 159.

**29.-** Strunk, T; Buchiboyina, A; Sharp, M; Nathan, E; Doherty, D; Patole, S. Implementation of neonatal sepsis calculator in an Australina tertiary perinatal centre. Neonatology. Ed. 2018; Vol. 113; (4): 379 – 382.

**30.-** Duber, H.C; Hartford, E.A; Schaefer, A. M; Johans, C. K; Colombara, D. V; Iriarte, E; Palmisano, E.B; Rios-Zertuche, D; Zuniga-Brenes, P; Hernandez-Prado,B; Mokdad,A.H. Appropriate and timely antibiotic administration for neonatal sepsis en Mesoamerica. BMJ Global Health. Ed. 2018. Vol. 3;(3): e000650.



# Anexos

## 1.- Formato de recolección de datos:

#Caso	EdadI	EdadG	Gen	AgC	Cx	Tx	SNT	SNTa	°C	FC	FR	TA	Rs+	CuenLI
1														
2														
3														
4														
5														
6														
7														
8														
9														
10														
11														
12														
13														
14														
15														
16														
17														
18														
19														
20														
21														
22														
23														
24														
25														
26														
27														
28														
29														
30														
Etc.														

**EdadI:** Edad de ingreso. **EdadG:** Edad gestacional. **Gen:** Género. **AgC:** Agente causal. **Cx:** Complicación(es). **Tx:** Tratamiento. **SNT:** Sepsis neonatal temprana. **SNTa:** Sepsis neonatal tardía. **°C:** Temperatura. **FC:** Frecuencia cardiaca. **FR:** Frecuencia respiratoria. **TA:** Tensión arterial. **Rs+:** Reactantes positivos al ingreso. **CuenLI:** Cuenta leucocitaria al ingreso.