

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
UNAN-León**



TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA

Tema:
**ASPECTOS CLÍNICOS Y MICROBIOLÓGICOS DE LA SEPSIS
NEONATAL EN EL HOSPITAL JOSÉ NIEBOROWSKY – BOACO
Julio 2005 – Abril 2006**

Autor

Francisco Javier Pérez Salgado

Tutoras

Dra. Mercedes Cáceres PhD.

Microbióloga

**Centro de Investigación de Enfermedades Infecciosas
Facultad de Ciencias Médicas. UNAN-León**

Dra. Bertha Isabel Fonseca

Pediatra-Neonatólogo

**Jefe de Servicio de Neonatología
Hospital José Nieborowsky – Boaco**

"A la libertad por la Universidad"



El señor es mi pastor nada me faltará...
Confortará mi alma; me guiará por sendas
de justicia por amor de su nombre.
(Salmo 23)



AGRADECIMIENTO

Al Señor Dios, por la misericordia y protección que ha tenido conmigo en el transcurso de los años de mi vida. Reconociendo que este no es el fin del camino, sino que es el inicio y que continúa por el resto de la vida hasta su culminación el día que mande por mí a su presencia.

A mi mamá Claudia Lesbia por su amor y cuidados durante toda la vida, y por su apoyo permanente. A quien considero la mejor mamá del mundo.

A mi mamá Rosibel, por la solicitud de sus cuidados en los primeros años de mi vida y por sus incansables oraciones para que llegue a ser un hombre de provecho y me guíe por el buen camino.

A mi papá Mariano por el amor y cuidados que tuvo conmigo durante su vida y por su extraordinaria labor en mi formación al educarme e instruirme con valores para procurar hacerme un hombre de bien y de provecho para la sociedad y el prójimo. A quien le habría encantado ver culminado el inicio de mi profesión. q.e.p.d.

A mi mamá Rosita. q.e.p.d.

A mi papá Álvaro Francisco por el don de la vida y por ser excelente amigo.

A mi tía Fabiola, tía Beatriz y tío Mauricio, por su apoyo incondicional.

A mi tutora, Dra. Mercedes Cáceres por su tiempo invertido y las enseñanzas sobre el tema y en el aula de clases, a quien considero la mejor tutora. ¡Como ella no hay!

A mi tutora, Dra. Bertha Isabel por su ayuda de gran importancia para este trabajo.

A todos los pacientes con los que he tenido contacto durante mi internado y servicio social.



DEDICATORIA

Al Señor Jesús

A mi mamá Claudia Lesbia

A mi mamá Rosibel

A mi papá Mariano

A mi tía Fabiola

A Javier Alejandro



INDICE

Introducción	1
Antecedentes	3
Justificación	4
Objetivos	5
Marco teórico	6
Diseño metodológico	21
Resultados	24
Discusión	29
Conclusiones	37
Recomendaciones	39
Bibliografía	40
Anexos	42



INTRODUCCIÓN

Sepsis neonatal es un síndrome clínico de infección hematógena con respuesta sistémica a una posible infección, con o sin localización en diferentes sitios del organismo, con hemocultivo positivo o no, que se produce dentro de las primeras cuatro semanas de vida. ^(1, 2, 3, 4)

La primera descripción de sepsis se atribuye a Ylppo en 1919 cuando documentó cultivos positivos del corazón de neonatos que morían de una variedad de condiciones patológicas. Sin embargo no fue sino hasta los años '30 en que comenzaron a aparecer en la literatura pediátrica reportes de casos en los que el diagnóstico se confirmó antes de la muerte. Dunhan en 1928 hizo notar la ausencia de especificidad de las manifestaciones clínicas en el neonato y enfatizó la dificultad para realizar el diagnóstico en base a éstas. ⁽⁴⁾

El tratamiento básico en los neonatos con sepsis no ha cambiado sustancialmente en los últimos cincuenta años. Sin embargo la tasa de mortalidad, la supervivencia de neonatos más inmaduros y los agentes etiológicos sí han sufrido variaciones a través del tiempo ⁽⁴⁾.

La tasa de mortalidad entre 1979 y 1994 disminuyó veintiún por ciento en contraste los nacimientos pretérminos que aumentaron considerablemente en el mismo período, posiblemente por los cambios en los cuidados obstétricos, mejoras de cuidados intensivos e identificación temprana de infección. ⁽³⁾

A través de los años los agentes etiológicos han ido cambiando. En la década de 1940 predominó *S. pyógenes* pero el empleo de la penicilina permitió la expresión de cepas meticilinoresistentes y el patógeno que prevaleció pasó a ser *Estafilococo aureus*. A finales de la década de 1950 y en relación con la mayor supervivencia de niños de bajo peso comenzaron a predominar los Gram negativos, en especial *Escherichia coli*. El desarrollo de mejores técnicas de enfermería y la aplicación de quimioterapia contra microorganismos entéricos determinó que en las dos últimas décadas el agente bacteriano aislado con mayor frecuencia en la sepsis de los países desarrollados sea el *Streptococo del grupo B* (SGB), seguido de *E. coli*, siendo ambos responsables de entre 50-70% de las septicemias neonatales. ⁽⁵⁾ Sin embargo en los países en desarrollo los Gram negativos son los principales agentes aislados y el SGB se reporta en cifras no considerables o no se reporta, aunque las tasas de colonización materna se reporta equivalente a la de los países desarrollados. ⁽⁶⁾ probablemente por la dificultad en la detección, no se busca o se confunde con *Listeria monocytogenes*. ⁽³⁾

En la actualidad de acuerdo a la OMS, existen cerca de cinco millones de muertes neonatales por año. Noventa y ocho por ciento de las cuales ocurren en países en desarrollo. Siendo las principales causas en orden decreciente las infecciones, la prematuridad y la asfixia al nacer. ⁽⁶⁾

Los tipos de infecciones comúnmente identificadas son la septicemia, meningitis, infecciones respiratorias y la diarrea; y pueden ser adquiridas por el contacto antes, durante o después del parto, con microorganismos que colonizan el tracto genital materno; o por exposición del bebé a un ambiente y cuidados neonatales antihigiénicos. ^(2, 6)



En estos países estas infecciones sugieren fuertemente la ausencia de una higiene apropiada durante la labor de parto, parto, cuidados postnatales y amamantamiento. Ya que es el mayor contribuyente para el desarrollo de todo tipo de infecciones especialmente en el recién nacido vulnerable.⁽²⁾ En los cuales la sepsis es un flagelo que causa entre el treinta y setenta por ciento de la mortalidad, y ésta depende de la virulencia del patógeno y los factores del huésped.⁽⁷⁾

Para realizar el diagnóstico de infección en el neonato se necesitan dos cosas, primero el alto índice de sospechas a través de la historia y el examen físico, y segundo, de investigaciones apropiadas⁽⁸⁾ llamadas también métodos paraclínicos que incluyen cultivos cuyos resultados se informan cuando menos en cuarenta y ocho horas y pruebas rápidas basadas en la respuesta inflamatoria aguda, los componentes bacterianos y/o sus toxinas que permiten identificar el proceso infeccioso en un lapso de dos horas.⁽⁹⁾

La importancia de realizar el diagnóstico temprano es la administración del tratamiento oportuno porque esto mejora el pronóstico de los pacientes con septicemia⁽⁷⁾ ya que en su evolución natural, la enfermedad llega al shock refractario, disfunción orgánica múltiple y la muerte.^(1, 5, 10)

En países en desarrollo la decisión del tratamiento se basa mayormente en la historia y la examinación clínica debido a la disponibilidad limitada de acceso a exámenes de laboratorio,⁽¹¹⁾ Lo que conlleva a sobretratamientos y se estima que por cada recién nacido infectado once a veintitrés reciben tratamiento innecesario,⁽³⁾ lo cual favorece la resistencia bacteriana a los antibióticos.⁽⁷⁾

Nicaragua sigue siendo uno de los países de la región de las Américas con más altas tasas de mortalidad infantil, reportando como dato preliminar para el año 2001 una tasa de 36 x 1000 nacidos vivos registrados.

Uno de los mayores problemas es la mortalidad neonatal precoz (0 a 6 días de nacimiento) la que aporta el mayor número de casos de la mortalidad perinatal, siendo las principales causas: Síndrome de distress respiratorio, malformaciones congénitas, sepsis y prematuridad.



ANTECEDENTES

Berrios R. Xiomara 1985. En un estudio prospectivo de sepsis neonatal realizado en el Hospital Bertha Calderón y Fernando Vélez Páiz simultáneamente, reportó como principales agentes etiológico en aquél a *Enterobacter agglomerans* (56), *enterobcter cloacae* (25.5), *Estafilococo aureus* coagulasa positivo (9%). Y en el último a *Klebsiella* (87%), *Estafilococo aureus* coagulasa positivo (5%), *E. Coli*, *proteus* y *Pseudomona aeuruginosa* (2.5% cada uno). En este mismo estudio los principales factores de riesgo fueron reanimación, parto distocico, RPM e infección materna. Y los principales datos de laboratorio fueron trombocitopenia (70%), leucocitosis (42%), leucopenia y neutropenia (31.5% respectivamente), relación bandas/neutrófilos (3.5%). Y se encontró principalmente a la sepsis de aparición temprana en un 72%. En orden decreciente los antecedentes encontrados fueron reanimación (33%), parto distócico (30%), RPM >18h (12%), infección materna (10.5%), catéter umbilical (9%). Los principales datos de laboratorio fueron trombocitopenia (70%), leucocitosis (42%), neutropenia (31.5%), leucopenia (31.5%), relación bandas/neutrófilos (3.5%), bandemia (10.5%). La forma temprana de la enfermedad se presentó en el 72% de los casos. ⁽¹³⁾

González B. Carmen 1999. Realizó en el hospital Bertha Calderon-Managua entre 1996 y 1999 un estudio prospectivo donde los gérmenes mas frecuentes aislados en sepsis temprana fueron *Escherichia coli*, *Enterobacter sp*, *Serratias* con 50% (Gram negativos); y el otro 50% *Estafilococo. epidermidis*, *Estafilococo aureus* (Gram positivos). En sepsis tardía fueron Gram negativos con 61% (*Enterobacter cloacae*, *Serratia spp*, *Pseudomonas spp*, *Enterobacter aerógenes*), Gram positivos con 38% (*Estafilococo. epidermidis*, *Estafilococo aureus*) y Hongos 1% (*Cándida spp*). ⁽¹⁴⁾

En el Hospital Materno infantil Dr. Fernando Vélez Páiz-Managua. 2002, se publico un informe anual del comité de infecciones nosocomiales, reportando que durante el periodo de Enero – Diciembre 2001. los agentes mas frecuentes causantes de sepsis neonatal fueron *Serratia odorifera*, *K. pneumoniae* y *S. aureus* ⁽¹⁵⁾

Membreño J. 2004. Realizo un estudio de infecciones nosocomiales en neonatos hospitalizados en el servicio de neonatología el HEODRA. En este estudio se reportó que los gérmenes más frecuentemente aislados en hemocultivos fueron *Enterobacter sp.*, 72.8% seguido de *Pseudomonas sp.* en un 15.7%, *Estafilococos sp.* en 5.7% y en menor porcentaje *E. Coli* y *Klebsiella sp.* 4.2%. ⁽¹⁶⁾

En el Hospital José Nieborowsky no hay estudios sobre sepsis neonatal. Pero según el registro del laboratorio de bacteriología desde Enero del año 2000 hasta marzo 2005 se realizaron un total de 90 hemocultivos en neonatos, de los cuales 14 (15.5%) fueron positivos. Entre estos el 35.7% para *Pantoea agglomerans*, seguido de *Acinetobacter spp*, *Enterobacter spp* y *Klebsiella neumonia* con 2 cultivos positivos cada uno para un 14.3% respectivamente, y *Enterobacter cloacae*, *E. coli* y *Estafilococo epidermidis* para 7.1% cada uno, con 1 cultivo positivo.



JUSTIFICACIÓN

Sepsis neonatal es una de las más importantes causas de mortalidad, por consiguiente el monitoreo de factores de riesgo, agentes causales y su perfil de resistencia son aspectos importantes a vigilar en un hospital, tal que permita contar con datos generados localmente y poder establecer protocolos de manejo. Especialmente un manejo empírico, tomando en cuenta que toma varios días conocer los resultados de cultivos y sus antibiogramas respectivos, o bien no se cuenta con los recursos humanos preparados o materiales suficientes en los laboratorios de los hospitales. Y en casos como el del hospital de Boaco a pesar de contar con los recursos, no es posible conocer resultados sino hasta pasado un intervalo de 72 horas, situación que además es igual en todo laboratorio. Por tanto es importante que se realicen estudios periódicos en los hospitales para contar con información necesaria para incidir positivamente en la morbimortalidad por sepsis neonatal.



OBJETIVOS

GENERAL

Estudiar factores de riesgo clínicos y microbiológicos asociados a la morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal en el Hospital José Nieborowsky durante el periodo Julio 2005 – Marzo 2006

ESPECÍFICOS

1. Describir la morbimortalidad ocurrida en el período de estudio.
2. Estudiar los factores de riesgo asociados a la sepsis neonatal
3. Identificar los agentes causales de sepsis neonatal
4. Determinar el perfil de resistencia antimicrobiana de los agentes aislados.



MARCO TEÓRICO

Sepsis neonatal es un síndrome clínico de infección hematógena con respuesta sistémica a una posible infección, con o sin localización en diferentes sitios del organismo, con hemocultivo positivo o no, que se produce dentro de las primeras cuatro semanas de vida. ^(1, 2, 3, 4)

Sepsis surge como resultado de una reacción inflamatoria iniciada por la agresión bacteriana y mantenida por mediadores no inhibidos en sangre. ⁽¹⁾ Sin embargo, otras patologías como quemaduras, pancreatitis, traumas extensos infecciones virales dan cuadros parecidos. ⁽¹⁾

CLASIFICACIÓN

Clínicamente puede ser clasificada en sepsis temprana y sepsis tardía de acuerdo al tiempo de aparición, el cual tiene rangos muy variables según la literatura. Por ejemplo se le llama sepsis temprana cuando aparece dentro de los seis primeros días de vida, y sepsis tardía cuando aparece en tiempo mayor de seis días. ⁽⁶⁾ O bien algunos autores distinguen entre sepsis de apareamiento muy temprano cuando es en menos de 24 horas; sepsis temprana hasta los seis días; y sepsis tardía mayor a los seis días. ⁽⁶⁾ Sin embargo algunos autores y la norma nacional distinguen Sepsis temprana que se manifiesta en menos de setenta y dos horas; y Sepsis tardía que se manifiesta en mas de setenta y dos horas. ^(17, i)

EPIDEMIOLOGÍA

Las causas mas comunes de muerte en el periodo neonatal son las infecciones con 32% (incluyendo septicemia, meningitis, infecciones respiratorias, diarrea), seguido de lesiones y asfixia al nacimiento con 29% y prematuridad con 24%. ⁽⁶⁾

En países en desarrollo la mortalidad neonatal de todas las causas es cerca de 34 (muerte en los primeros 28 días de vida x 1000 nacidos vivos), en contraste con los países desarrollados que es alrededor de cinco. ⁽⁶⁾

Por regiones, en Asia es de 34, en África 42, Latinoamérica y el caribe 17. Aunque hay variaciones entre los países de una misma región y dentro de los mismos países. Por ejemplo, en África hay tasa de mortalidad neonatal de 68 en Libia y de 11 en Sudáfrica. ⁽⁶⁾

La incidencia de sepsis varía de 7.1 – 38 x 1,000 en Asia. De 6.5 – 23 en África, de 3.5 – 8.9 en Sudamérica y el caribe, 6 – 9 en Estados Unidos. ⁽⁶⁾

En Nicaragua la tasa de mortalidad neonatal por 1000 nacidos vivos es de 35 y uno de los mayores problemas es la mortalidad neonatal precoz (0 a 6 días de nacimiento) la que aporta el mayor número de casos de la mortalidad perinatal, siendo las principales causas: Síndrome de distress respiratorio, malformaciones congénitas, sepsis y prematuridad respectivamente.



ETIOLOGIA

Los agentes causales en sepsis temprana son bacterias adquiridas de la flora vaginal o de las heces habitualmente antes o durante el parto.

La sepsis tardía es de origen nosocomial o comunitario porque los agentes son adquiridos a través de manos de familiares o personal de cuneros, contaminación de equipos y material, uso indiscriminado de antibióticos. ^(19, 6, 17)

En los países desarrollados los estudios generalmente identifican al *Estreptococo del grupo B* y *Escherichia coli* como patógenos dominantes en sepsis temprana; y a *Estafilococo coagulasa negativo* como principal en sepsis tardía seguido por *Estreptococo del grupo B* y *Estafilococo aureus*. ⁽⁶⁾ La tasa de mortalidad es mayor en sepsis temprana, posiblemente a que *Estreptococo del grupo B* es 50% mortal ⁽⁶⁾. En estos países las bacterias responsables del 70% de los casos de sepsis son *Estreptococo del grupo B* y *E. coli*. ⁽¹⁷⁾

En contraste, los países en desarrollo tienen mayor mortalidad en sepsis tardía particularmente cuando hay Gram negativos involucrados. En estos países, agrupados según la pared bacteriana los microorganismos Gram negativos son los más frecuentes y están principalmente representados por *Klebsiella*, *E. coli*, *Pseudomonas* y *Salmonella*. Mientras que de los Gram positivos los más frecuentes son *Estafilococo aureus*, *Estafilococo coagulasa negativo*, *Estreptococo neumonía*, y *Estreptococo pyogenes*. ⁽⁹⁾

Según el tiempo de inicio de la sepsis, las bacterias más frecuentes asociadas a la forma temprana son *E. coli*, *Estreptococo del grupo A, B, D y S*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis* y *Listeria monocytogenes*. En las infecciones nosocomiales predominan *Estafilococo epidermidis*, *Estafilococo aureus*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. ⁽⁹⁾

Estreptococo del Grupo B

Llamado también *Estreptococo agalactiae* es un microorganismo cocoide Gram positivo que se dispone en cadenas y son típicamente b-hemolíticos, hidrolizan el hipurato de sodio y dan positivo a la prueba de CAMP. Es parte de la flora normal del aparato gastrointestinal y genitourinario, colonizando con menor frecuencia la faringe. ⁽¹⁹⁾

Se incluyen 9 serotipos. Los subtipos comúnmente identificados son Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII y VIII. Estudios demostraron el predominio del grupo III en Norteamérica, el cual se considera de mayor virulencia. El subtipo IV es más común en Europa y el VI y VIII en Asia. El reconocimiento de múltiples subtipos complica el desarrollo de una vacuna para prevenir la enfermedad neonatal. ⁽⁴⁾

En los Estados Unidos de Norteamérica, la prevalencia de este germen en el tracto gastrointestinal y genital de embarazadas varía del 15-40%. Esta colonización puede ser crónica, intermitente o transitoria. ⁽⁴⁾ Sólo 1-2% de los nacidos de estas mujeres colonizadas presentan sepsis temprana. La incidencia aumenta con partos prematuros (15%), ruptura prematura de



membrana >18h (11%), corioamnionítis (6-20%) y embarazo gemelar (35%).⁽⁴⁾ Es muy agresivo en sepsis temprana causante de 30-50% de los casos fatales. El 90% se manifiesta durante el primer día de vida. En su presentación tardía la mortalidad es menor al 10%. Produce trastornos respiratorios con datos radiográficos congruentes con enfermedad por déficit de surfactante.⁽²⁷⁾

En los países en desarrollo, la incidencia de sepsis por *Streptococo del grupo B* es generalmente raro o no se reporta del todo aunque la tasa de colonización materna rectovaginal puede ser similar a la reportada en los países desarrollados.⁽⁶⁾

En la mayoría de estudios africanos, la incidencia es baja a excepción de Sudáfrica. En Asia los reportes son extremadamente raros. Sin embargo en Sudamérica la incidencia es comparable con EE.UU.⁽⁶⁾ Y datos en esa parte del continente americano revelan a esta bacteria como la causante del 50-60% de las sepsis neonatales.⁽³⁾

Escherichia coli

Es un bacilo Gram negativo perteneciente a la familia de las Enterobacteriáceas, móvil por flagelos y es anaerobio facultativo. El hábitat normal es el intestino del hombre y los animales. Puede colonizar la porción inferior de la uretra y la vagina. Aunque la estructura antigénica es compleja (145 antígenos somáticos “O”, 50 antígenos flagelares “H” y 80 antígenos capsulares “K”) la diversidad antigénica que causan sepsis es muy limitada, y de éstas los que poseen el antígeno K1 causan el 40% de las sepsis.^(19, 26)

Esta bacteria se adquiere en el canal de parto y en menor proporción por infección nosocomial.⁽³⁾ Las manifestaciones clínicas son similares a las observadas en niños con sepsis por otros microbios. Cuando hay infecciones localizadas puede haber abscesos mamarios, celulitis, meningitis, neumonía, absceso pulmonar, empiema, osteomielitis, artritis séptica, infección urinaria, colangitis ascendente y otitis media.⁽²⁷⁾

Listeria monocytogenes

Es un bacilo Gram positivo aeróbico, pequeño, móvil, crece lentamente en el laboratorio y produce una zona pequeña de hemólisis en el agar sangre.

Este parásito intracelular facultativo se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza. La infección en humanos se da por contacto con animales domésticos o ingestión de alimentos contaminados. Se excreta en gran número en la leche de vaca. Los seres humanos pueden ser portadores en el intestino como flora normal. No existe diferencia entre la tasa de colonización de mujeres embarazadas y no embarazadas. Esta infección se transmite por vía transplacentaria, vía ascendente o durante el parto. Puede producir en un neonato prematuro el cuadro clínico denominado granulomatosis infantiséptica.^(4, 26) , hay otras manifestaciones como hipotermia, Letargia, anorexia.⁽²⁷⁾ Aproximadamente 70% de las embarazadas infectadas darán a luz antes de las 35 semanas de gestación, situación que aumenta más el riesgo de sepsis.



Puede presentarse tanto en sepsis precoz o tardía. Frecuentemente es subdiagnosticada por la posibilidad de confusión con el *Streptococo* en el laboratorio. ⁽³⁾

Hay que recordar que en el prematuro de menos de 32 semanas que presenta líquido meconial debe sospecharse infección por *Listeria*. A veces hay colitis relacionada con diarrea sin meningitis. La forma clínica de inicio tardío incluye signos de meningitis en casi todos los casos. ⁽²⁷⁾

Estafilococo

Estafilococo aureus es un coco Gram positivo, anaerobio facultativo. Su hábitat normal es en el ser humano (y animales asociados con ellos), piel especialmente la nariz y el perineo. ⁽²⁶⁾

La infección en el recién nacido generalmente es de presentación tardía, tanto en infección nosocomial como transmitida por los familiares. Es el principal agente causal de osteoartritis en el recién nacido. El *Estafilococo* metilino resistente es frecuentemente adquirido en unidad de cuidados intensivos neonatal. ⁽³⁾ Este estafilococo coagulasa positivo, puede presentar varias formas clínicas como impétigo buloso, necrólisis epidérmica tóxica (enfermedad de Ritter) y escarlatina no estreptocócica. Los datos iniciales en la enfermedad de Ritter son eritema intenso, doloroso, seguido por formación de una bula que al romperse forma un área eritematosa dolorosa. A los tres a cinco días hay descamación característica e grandes hojas epidérmicas. En la región peribucal aparece una descamación fina. ⁽²⁷⁾

Estafilococo epidermidis tiene características como las de *S. aureus* pero es coagulasa negativo. Su hábitat normal es la piel. Se transmite por contacto consigo mismo o con otro paciente o el personal del hospital. ⁽²⁶⁾ Es de importancia nosocomial y por lo general de aparición tardía. Los signos clínicos de sepsis son los comunes pero se observan en pacientes prematuros de bajo peso al nacer, neonatos objeto de procedimientos invasores, aquellos que reciben nutrición parenteral total, en presencia de cuerpos extraños como catéteres venosos centrales, sondas pleurales o derivaciones ventriculoperitoneales. ⁽²⁷⁾

Otros gérmenes patógenos emergentes en los neonatos son *Streptococo pneumoniae*, *Streptococo* del grupo A y *Ureaplasma urealyticum*. Gérmenes como la *Pseudomona* y Gram negativos (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *ACA*) se presentan principalmente en los hospitales. ⁽³⁾

La sepsis por *Pseudomona aeruginosa* puede manifestarse como lesiones papulares de color violáceo, en las que la necrosis central se desarrolla posteriormente (ectima gangrenosa). Las lesiones gangrenosas de la nariz, labio y boca (noma) se han relacionado con bacteremia por *Pseudomonas*. Por lo general la sepsis es de inicio tardío aunque se han reportado casos de inicio temprano con un cuadro clínico y radiográfico similar a una enfermedad por deficiencia de surfactante. ⁽²⁷⁾

Candidiasis neonatal

Las infecciones micóticas son poco comunes en el neonato a término, pero pueden ser relativamente frecuentes en pacientes como neonatos prematuros de bajo peso al nacer, y a los que se someten a procedimientos quirúrgicos diversos, como terapia antimicrobiana de amplio



espectro, administración de corticosteroides y nutrición parenteral, cateterismo intravascular central y ventilación mecánica prolongada. Aunque algunas de estas infecciones se adquieren en forma temprana (intrauterina o intraparto), la mayoría de las veces se deben a exposición nosocomial.⁽²⁷⁾

Casi todas las infecciones por hongos son por especies de *Cándida*, en especial por *C. Albicans*.

La infección temprana puede presentarse en el neonato como una forma mucocutánea; la primera es la más común, con la exposición intrauterina a *Cándida*. Su génesis se debe a dos factores: colonización de mucosas y situación de riesgo.⁽²⁷⁾

Los mecanismos de la patogenia no son muy claros, pero se cree guardan relación con la inmadurez del sistema inmunológico, especialmente del prematuro. Se ha demostrado la presencia en el suero humano de una sustancia que inhibe el crecimiento in vitro de *Cándida*, la cual se encuentra reducida en los neonatos, y llega a valores comparables a los de adultos hacia la edad de seis a ocho meses. Además se ha demostrado la presencia de títulos altos de IgG contra *Cándida* en la sangre del cordón umbilical del neonato maduro, no así en el prematuro de menor edad gestacional. La habilidad de los leucocitos para destruir el hongo fagocitado se encuentra reducida en el período neonatal.⁽²⁷⁾

La forma cutánea de presentación puede incluir placas infiltrativas en parches, lesiones bulosas o erupciones papulovesiculares; pueden distribuirse en el área perianal, axilar o periumbilical, varían de tamaño, desde unos pocos milímetros hasta placas extensas coalescentes. La forma diseminada es indistinguible de la infección sistémica ocasionada por bacterias, aunque con mucha frecuencia aparecen varios focos infecciosos simultáneos en meninges, riñón, hígado, ojos, endocardio, áreas osteoarticulares, intestino o pulmón. Se ha descrito neumonía congénita aislada como única presentación concomitante.⁽²⁷⁾

La anfotericina B continúa siendo el fármaco preferido para el tratamiento de la candidiasis sistémica. Dosis inicial recomendada es 0.25 a 0.5mg/kg/día con incrementos diarios posteriores de 0.25mg/k hasta alcanzar una dosis total diaria de 1 a 1.5mg/k. Mínimo por 14 días para candidemias no complicadas, hasta un máximo de 30-45 días para las formas sistémicas de focos múltiples.⁽²⁷⁾



FACTORES PREDISPONENTES

Se pueden clasificar en maternos, asociados al nacimiento y en asociados al recién nacido.

Maternos:

- Ruptura prematura de membranas amnióticas (RPM) >18 horas
- Corioamnionítis
- Fiebre materna >38.5 °C preparto y especialmente posparto
- Oligoamnios secundario a RPM (índice líquido amniótico <5)
- Infecciones maternas: genitourinarias, otras.
- Problemas del líquido amniótico: fetidez o turbio
- Colonización materna por *Estreptococo del grupo B*
- Promiscuidad materna.

Asociados al nacimiento:

- Trabajo de parto prematuro
- Trabajo de parto prolongado >12h
- Taquicardia fetal sin fiebre materna, sin pérdidas hemáticas, sin hipotensión o taquicardia inducida por medicamentos.
- Nacimiento traumático o séptico.
- Instrumentación obstétrica (exceso de maniobras).
- Parto atendido en medio séptico o por persona no calificada.

Asociados al recién nacido:

- Sexo masculino (riesgo 2-6 veces mayor que los del sexo femenino)
- Fiebre al nacer mayor o igual a 37.8 °C (no debidas a causas ambientales)
- Prematuridad (prevalencia de sepsis es 5-10 veces mayor que los RNT)
- Bajo peso al nacer (Niños con peso <1000gr tienen 26 veces más riesgo que los de peso normal. Los de entre 1000-1500g tienen 2 veces más sepsis que los que pesan 1500-2000g y 8 veces más que los mayores de 2000g)
- Asfixia al nacer que amerite reanimación (intubación endotraqueal, cateterización de vasos umbilicales, respiración boca a boca)
- Neutropenia neonatal.
- Anomalías congénitas que cursen con ruptura de barreras anatómicas para infección (Meningocele, onfalocele, etc.)

Asociados al ambiente:

- Incubadoras
- Terapia ventilatoria
- Personal de salud portador. (1, 3, 12, 17, 19)



FISIOPATOLOGÍA

La respuesta inflamatoria sistémica depende de la capacidad del huésped para reconocer sustancias extrañas dentro del torrente circulatorio y los tejidos. El SRIS abarca los diferentes estadios del proceso infeccioso, desde la etapa inicial de sepsis hasta el shock séptico refractario y eventualmente conduce a la disfunción orgánica múltiple y la muerte del paciente. ⁽¹⁷⁾

La sepsis tardía puede adquirirse de dos formas, en la primera los gérmenes se adquieren de forma intrahospitalaria a través de fomites o del personal, y en la segunda los gérmenes son adquiridos en la comunidad. Por otro lado, en la sepsis temprana el feto y/o recién nacido entra en contacto con los patógenos antes o durante el parto. ^(1, 5, 4, 10, 17, 19)

Al producirse la infección intrauterina, las vías de entrada pueden ser:

1. Vía ascendente, por el canal vaginal y cervix.
2. Vía hematógena, a través de la placenta (transplacentaria)
3. Vía retrograda de la cavidad peritoneal, por las trompas de Falopio
4. Y contaminación accidental durante procesos invasivos como amniocentesis, toma de muestras de sangre del cordón, biopsia de vellosidades coriónicas, etc. ⁽¹⁷⁾

La vía ascendente inicia con la colonización del tracto genital materno. La flora que lo coloniza contiene gran variedad de bacterias y hongos, y con el progreso del embarazo hay un incremento gradual de la colonización por lactobacilos spp y al mismo tiempo una disminución en la colonización por *E. coli* y anaerobios.

Los organismos que habitan tanto en el cervix, vagina o recto se diseminan hacia arriba hasta llegar a la cavidad amniótica ya sea con las membranas rotas o intactas. Primero llegan al espacio coriodecidual y posteriormente cruzan la membrana corioamniótica iniciando la infección intraamniótica, la cual es de etiología polimicrobiana usualmente. Y los organismos mas comúnmente hallados son *Bacteroides* spp, estreptococo del grupo B, otros estreptococos, bacterias Gram negativas aerobias y micoplasma genital. ⁽⁴⁾

La infección intraamniótica puede ser tanto clínica como subclínica, pero ambas causan seria morbilidad neonatal. La corioamnionitis subclínica puede causar trabajo de parto pretérmino y ruptura prematura de membrana, siendo ambas importantes factores de riesgo para la incidencia de sepsis neonatal. En algunos casos la infección ocurre en etapas tempranas del embarazo y no es detectada por meses. ⁽⁴⁾

Posteriormente el feto inhala el líquido amniótico infectado lo que le provoca neumonía, posteriormente invasión al torrente sanguíneo y luego una respuesta inflamatoria sistémica. ⁽⁴⁾

En base a esto, la vías ascendente se puede clasificar en diferentes estadios con relación a la localización y colonización de los gérmenes patógenos:

Estadio I: Vaginosis bacteriana. (sobrecrecimiento de flora normal o presencia de patógenos en vagina o cervix.)

Estadio II: Deciduitis y corioamnionitis por contigüidad. (microorganismos alcanzan cavidad uterina y se localizan en la decidua)



Estadio III: Amnionitis. (Cuando alcanzan cavidad amniótica y vasos fetales)

Estadio IV: cuando hay infección fetal por diferentes vías: respiratoria, conjuntivas, ombligo y desde cualquiera de estos puntos pueden llegar a la circulación fetal produciendo bacteremia y sepsis.⁽⁴⁾

Al momento del nacimiento y en el periodo neonatal inmediato el recién nacido es colonizado por distintos tipos de organismos que incluyen bacterias aeróbicas y anaeróbicas, virus, hongos y protozoos para establecer su flor normal. Pueden ser gérmenes del ambiente intrahospitalario o de la comunidad los cuales presentan distintos comportamientos en cuanto a su virulencia, resistencia antimicrobiana y tipo de gérmenes. Proliferan localmente antes de causar una invasión al torrente sanguíneo a través del tejido desvitalizado del cordón umbilical, uso de métodos invasivos en el hospital como aspirador, intubación, cateterización umbilical, o bien porque la carga bacteriana o su virulencia sobrepasa los mecanismos locales de defensa.^(4, 5)

En los neonatos es frecuente que aparezca una bacteremia transitoria especialmente en los expuestos a métodos invasivos. Ésta solo dura unos minutos. La bacteremia se hace persistente cuando los sistemas de defensa local y sistémico son vencidos y es entonces cuando los microorganismos están listos para diseminarse y alojarse en órganos distantes.⁽⁴⁾

Inicialmente los antígenos bacterianos desencadenan la activación del complemento, liberación de mediadores de la inflamación como óxido nítrico, interleucinas, tromboxano, factor de agregación plaquetaria y factor de necrosis tumoral.⁽⁵⁾ La célula central en la respuesta de citocinas es el macrófago activado, el cual se activa cuando entra en contacto con antígenos bacterianos.⁽⁴⁾

Las citocinas vasodilatadores movilizan y activan otras células fagocíticas que se mueven por quimiotaxis al sitio de inflamación para la eliminación de las bacterias; provocan también el aumento de la capacitancia de la microcirculación, produciendo disminución de la precarga y del gasto cardíaco. La respuesta compensadora es la liberación de adrenalina y noradrenalina endógena en busca de restablecer el gasto cardíaco. Si la agresión continúa esta compensación fracasa y el gasto cardíaco disminuye, produciendo hipoperfusión tisular, alteración de la permeabilidad endotelial con el consiguiente escape de agua, electrolitos y proteínas, que favorece la caída de la presión oncótica e hipotensión arterial sistémica. El efecto de las aminas se intensifica dando una redistribución de flujo que consiste en restringir la perfusión de piel, intestino, riñón y pulmón para favorecer la irrigación del corazón, cerebro y glándulas suprarrenales. La falta de perfusión tisular, apertura de los shunt arteriovenosos y el aumento del tono del esfínter poscapilar, enlentece el flujo sanguíneo favoreciendo el metabolismo anaerobio y la acidosis láctica.

A nivel pulmonar los antígenos bacterianos y el daño endotelial por hipoperfusión y acidosis, facilita la liberación de tromboxano y factor de agregación plaquetaria (potentes vasoconstrictores) que elevan la resistencia vascular pulmonar y favorece la circulación fetal persistente. Además, el exudado intraalveolar y extraalveolar, la disminución de los procesos de síntesis, almacenamiento y liberación de surfactante contribuye a acentuar la hipoxia.



El corazón aumenta su demanda de oxígeno pero la disminución de la precarga lleva a menor volumen telediastólico y se deteriora el flujo coronario. La contractilidad se deteriora por la hipoxia; y se deteriora aun más por la acción de los mediadores bacterianos con efecto depresor.

A nivel renal el flujo sanguíneo se altera, aparece oliguria al activarse el sistema renina-angiotensina-aldosterona, que contribuye al aumento de la resistencia vascular periférica.

La excreción hepática de bilirrubina conjugada disminuye al igual que la síntesis proteica y de factores de la coagulación.

La activación del complemento, la agregación plaquetaria favorecen la coagulación intravascular diseminada, responsable junto con la embolización séptica, de trombosis, áreas de infarto y hemorragias.

La respuesta al estrés incluye liberación de betaendorfinas (vasodilatadoras), cortisol y glucagón con alternancia de hiperglicemia e hipoglicemia debido al aumento del consumo a nivel tisular.

La utilización del bicarbonato endógeno, la acidosis persistente y la insuficiencia renal determinan hiperpotasemia e hipocalcemia.

En la etapa final, los agentes oxidantes contribuyen al daño mitocondrial y disrupción de las membranas. También se produce saponificación de las grasas (escleredema) y ectasia linfática intersticial.

La caída del gasto cardiaco, la gran demanda metabólica del miocardio en relación con un insuficiente flujo coronario producen finalmente bradicardia, isquemia y necrosis.

El neonato evoluciona rápidamente a la etapa de shock, con caída del gasto cardiaco, hipotensión y vasoconstricción pulmonar, sistémica, mesentérica y cerebral. Si la terapia fue oportuna y los mecanismos compensadores suficientes, el neonato sobrevive.

La etapa de recuperación del shock se caracteriza por reperfusión tisular que afecta a todos los órganos y es responsable de liberación de productos tóxicos celulares, que alcanzan la circulación condicionando de nuevo un importante desequilibrio metabólico.

La circulación cerebral del neonato en especial el prematuro, depende de la presión arterial sistémica, la cual al estar reducida favorece la hipoxia y el edema cerebral. Si se reestablece la presión de manera brusca con volumen o inotrópicos en la fase de reperfusión, se precipita hemorragia intraventricular, una complicación frecuente de septicemia neonatal del prematuro y muchas veces su evento terminal.⁽⁵⁾



MANIFESTACIONES CLINICAS

Ya desde 1928, Dunham en su reporte original hizo notar la ausencia de especificidad de las manifestaciones clínicas de infección y enfatizó la dificultad de realizar el diagnóstico en base a éstas.⁽⁴⁾

Hasta la fecha no se ha encontrado un patrón clínico definido y se está claro que las manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas, sutiles y difíciles de definir, sobre todo en la etapa inicial^(1, 5) ya que pueden estar asociadas tanto a causas infecciosas como no infecciosas⁽¹⁹⁾.

Se deben considerar tanto los factores de riesgo como los signos clínicos y datos paraclínicos para poder considerar el estado de sepsis. Pero es importante señalar que existen criterios objetivos que permiten sospechar una sepsis (fiebre o hipotermia, taquicardia, taquipnea, alteración del estado de conciencia, oliguria, mala perfusión periférica e inestabilidad hemodinámica.^(3, 19)

La frecuencia de las manifestaciones varían de acuerdo a la edad gestacional, y las complicaciones más serias se observan en el RNPr debido a su pobre respuesta inmunológica en comparación con el de término. La frecuencia de las manifestaciones según la edad son:^(9, 19)

<u>Recien nacido prematuro</u>		<u>Recien nacido a término</u>	
Ictericia	51.1%	Rechazo al alimento	54.7%
Distensión abdominal	43.1%	Fiebre	45.3%
Hipotermia	39.2%	Ictericia	39.0%
Rechazo al alimento	31.4%	Dificultad respiratoria	34.4%
Dificultad respiratoria	25.5%	Diarrea	31.2%
Vómitos	23.5%	Hepatomegalia	29.7%
Apneas	23.5%	Crisis convulsivas	28.1%
Diarrea	19.6%	Distensión abdominal	25.0%
Crisis convulsivas	17.6 %	Irritabilidad	25.0%
Irritabilidad	15.7%	Hipotermia	20.3%
Fiebre	13.7%	Vómitos	20.3%
Hepatomegalia	7.8 %	Apneas	7.8%
Esplenomegalia	-----	Esplenomegalia	7.8%



Raras veces las manifestaciones orientan un diagnóstico de infección localizada ⁽¹⁾ como artritis séptica, mastitis, abscesos, meningitis, bronconeumonía, enterocolitis, osteoartritis; y éstas también pueden ser complicaciones por manejos inadecuados de la sepsis. ⁽¹⁹⁾ Sin embargo algunos signos clínicos pueden ayudar a definir el tipo de infección y su etiología, por ejemplo:

- En la meningitis se observa irritabilidad, letargo, convulsiones. Y es mas común en sepsis tardía.
- La bronconeumonía es más común en sepsis temprana y predomina la dificultad respiratoria.
- En la enterocolitis, el meteorismo, el dolor a la palpación, sangre en las deposiciones y presencia de masa palpable.
- En la osteoartritis el dolor a la movilización articular, contractura patológica, aumento del volumen de partes blandas. ^(1, 5, 10, 19)

MÉTODOS PARACLÍNICOS

Entre éstos tenemos los análisis bioquímicos y los cultivos. Pero ningún análisis bioquímico tiene especificidad cercana al cien por ciento. ⁽⁹⁾ Entre estos se encuentran los reactantes de fase aguda como proteína C Reactiva, Velocidad de sedimentación globular, haptoglobina; y el estado ácido – base.

En la fase aguda de infección las células del sistema mononuclear fagocítico producen interleucina-1 que en el hígado produce aumento de los reactantes de fase aguda como Velocidad de sedimentación glomerular, Proteína C Reactiva, Haptoglobina, alfa – 1 antitripsina, alfa – 1 glicoproteína ácida (orogumucoide).

VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR: es de bajo costo y poca especificidad. En los primeros 3 días es anormal si es mayor a 10 mm en una hora. Y del cuarto día en adelante es anormal si es mayor a 15mm. Tiene mejor rendimiento en las primeras setenta y dos horas y en neonatos de término, ya que en prematuros sépticos suele permanecer baja ^(5, 19). La sensibilidad es 75%, especificidad de 86% y valor predictivo negativo de 95% ⁽²⁰⁾.

PROTEINA C REACTIVA: Se sintetiza en el hígado entre las seis y ocho horas de iniciada la infección. Se eleva más rápidamente que la velocidad de sedimentación glomerular pero también disminuye más pronto. De mayor utilidad en el seguimiento de infecciones crónicas como osteomielitis o complicaciones infecciosas de meningitis durante el uso de antibióticos. ^(5, 19). Sensibilidad 42-100% Especificidad 83-93% ⁽⁵⁾ En Honduras S: 75% E: 100% VPP: 100% VPN: 89% ⁽²⁰⁾

La determinación seriada es de gran utilidad para evaluar la duración del tratamiento antimicrobiano en conjunto con las manifestaciones clínicas.

ESTADO ACIDO-BASE: En la sepsis se da acidosis metabólica solo en la fase tardía, por un exceso en la producción de ácido láctico y una disminución de su eliminación por la baja perfusión. La elevación del ácido láctico se inicia en la fase precoz debido al metabolismo anaeróbico ⁽¹⁾



CULTIVOS: la etiología se confirma con el aislamiento del agente causal en los cultivos correspondientes ⁽⁵⁾ pero se deben obtener de sitios estériles como sangre, orina, líquido cefalorraquídeo, líquidos transcelulares; ya que en canal auditivo, piel y fauces solo reflejan la colonización del paciente. ⁽¹⁾ Algunos episodios de sepsis podrían estar producidos por virus por lo que el cultivo para bacterias y hongos no los detectaría ^(1,5).

Hemocultivo: es el estándar de oro ⁽¹⁾. La primera lectura puede ser hecha a las setenta y dos horas pero existe un 13% de bacterias con crecimiento retardado (anaerobios, *Estafilococo coagulasa negativo*, algunas cepas de *Streptococo del grupo B*) y deben mantenerse en incubación hasta los siete días. ⁽⁵⁾

Según la literatura la sensibilidad varía entre 40-70% ⁽⁵⁾ y 25-35% ^(1,20), con especificidad 96%. ⁽⁵⁾ Por lo que un resultado negativo en presencia de factores de riesgo y clínica compatible no descarta la infección. ⁽³⁾

Las técnicas de cultivo automatizado o semi automatizado que se basan en la detección de CO₂ producido por el metabolismo bacteriano, permiten informar positividad en menos de veinticuatro horas. ⁽³⁾

Urocultivo: importante en el diagnóstico de sepsis tardía. ⁽¹⁾ Sin embargo tienen poco rendimiento ya que son tomados por recolector y la probabilidad de contaminación es alta. Idealmente debe ser por punción vesical pero en las primeras setenta y dos horas tienen bajo índice de positividad por la poca permanencia de orina en la vejiga y por poca concentración ^(1,3). No se recomienda su uso de rutina en septicemia neonatal ⁽⁵⁾

Cultivo de lesiones periféricas: buen rendimiento pero no necesariamente revela el agente causal porque puede contaminarse con flora saprofita de la piel ⁽⁵⁾

Cultivo de canal auditivo, piel, fauces: solo reflejan colonización del paciente ⁽¹⁾

Aspirado bronquial: útil en las primeras doce horas de vida. Con una sensibilidad cercana al 50% en los niños que cursan con bronconeumonía. ⁽³⁾

PUNCIÓN ARTICULAR:

Buen rendimiento etiológico cuando es positivo pero resulta frustrado el procedimiento en la mitad de las veces. ⁽⁵⁾

ANTÍGENOS DE BACTERIAS:

Test de aglutinación en látex para *Streptococo beta-hemolítico del grupo B* puede realizarse en orina, líquido cefalorraquídeo y suero. Tiene sensibilidad de 67%, VPP de 56%, Especificidad: 85%.

Antígenos bacterianos para *Escherichia coli*: aun no hay datos suficientes para recomendar su uso. ^(3,5)



BIOMETRÍA HEMÁTICA COMPLETA:

La cinética de los leucocitos y neutrófilos ha sido estudiada en el recién nacido normal demostrando que existen cambios dinámicos en las primeras setenta y dos horas de vida, de manera que cada paciente debería compararse con tablas preestablecidas.⁽³⁾

Este examen puede revelar leucocitosis o leucopenia, neutrofilia o neutropenia, bandemia, trombocitopenia, granulaciones tóxicas y vacuolización de los leucocitos neutrófilos.

Se debe interpretar con cuidado la leucocitosis en las primeras veinticuatro horas por la influencia del estrés del parto o a la asfixia. Tiene valores predictivos bajos porque se puede encontrar en asfixia perinatal, cirugía, crisis convulsiva, hemorragia intracraneal, neumotórax, enfermedad hemolítica, hipoglicemia asintomático, antecedentes de fiebre, hipertensión materna, uso de oxitocina y corticoides en la madre. En fin, tiene muy poca sensibilidad y especificidad.

Los parámetros que más utilidad han demostrado tener son la leucocitosis $>$ de $20,000 \times \text{mm}^3$, leucopenia $<$ $10,000 \times \text{mm}^3$ (ambas en las primeras cuarenta y ocho horas). Neutropenia $<$ $1,500 \times \text{mm}^3$ (tiene adecuada sensibilidad pero baja especificidad). Y Neutrófilos inmaduros (bandas) $>$ de $500 \times \text{mm}^3$.

La **relación neutrófilos inmaduros/ neutrófilos totales** $>$ de 0.2 es el parámetro de mayor especificidad, sensibilidad (90%) y valor predictivo negativo (98%). Y cuando se utiliza en conjunto la relación I/T, Neutrófilos maduros o neutrófilos totales la sensibilidad es del 94-100%^(3, 17)

Trombocitopenia: cuando es $<$ 100,000 es un cambio tardío y tiene mejor VPN que VPP, es decir: la plaquetopenia no diagnostica sepsis sin embargo la ausencia de plaquetopenia en un paciente sin signos podría descartar infección.⁽¹⁾

PUNCIÓN LUMBAR: si la condición del recién nacido lo permite porque no hay ningún signo de presión intracraneal elevada como pupilas desiguales, postura rígida, parálisis de miembros o tronco, respiración irregular, realizar punción lumbar enviándole a la muestra Gram, cultivo y citoquímico^(17, 22). El 30% (1/3) de las septicemias neonatales se acompañan de meningitis y cerca del 15% de los neonatos con septicemia y hemocultivos negativos, tienen meningitis^(1, 3, 5,)

ASPIRADO GÁSTRICO: para realizarle citología al momento de nacimiento. Es positivo si hay más de cinco leucocitos por campo^(1, 5, 10, 19).



TRATAMIENTO

La septicemia neonatal siempre sigue un curso progresivo, su máxima expresión es el shock y la muerte, salvo que exista una intervención terapéutica efectiva.⁽⁵⁾

El tratamiento en atención a los criterios clínicos y a factores de riesgo lleva a sobretratamientos. Se estima que por cada recién nacido infectado once a veintitrés recién nacidos reciben tratamiento innecesario.⁽³⁾ Lo cual puede favorecer la colonización por gérmenes de contagio intrahospitalario, lo que favorece la resistencia bacteriana a los antibióticos.⁽⁹⁾

Decidir qué esquema antibiótico usar requiere conocimiento de los posibles agentes involucrados además del conocimiento epidemiológico de las etiologías más frecuentes en ese centro y en ese momento.⁽⁵⁾

El Ministerio de Salud de Nicaragua recomienda una terapia antimicrobiana empírica al ingresar a las unidades:

En sepsis temprana: Penicilina cristalina + Gentamicina

En sepsis tardía intrahospitalaria: Vancomicina + Gentamicina y valorar
Ceftazidime

En sepsis tardía extrahospitalaria: Dicloxacilina + Gentamicina

Si hay sospecha de meningitis o la PL no fue realizada: Cefotaxime + Gentamicina

En caso de cambiar primer esquema con o sin meningoencefalitis pasar a
Cefotaxime + Amikacina.

TERAPIAS COADYUVANTES

Probablemente ningún aspecto de la sepsis neonatal ha sido tan estudiado y controversial como la utilización de terapias que interfieran o bloqueen la cascada inflamatoria sistémica de la sepsis. A pesar de la aparición de múltiples terapias en modelos experimentales en animales – tanto de uso profiláctico como terapéutico- con resultados alentadores, no existe una correlación satisfactoria con estudios clínicos en seres humanos. Estas terapias se basan en el reconocimiento de que el recién nacido se comporta como un inmunodeprimido celular y humoral frente a la infección.^(3,9)

Inmunoglobulinas intravenosas

Los RNPr tienen 40% menos niveles de inmunoglobulinas que los de término; y la administración profiláctica en éstos, reduce 3-6% la incidencia de infección nosocomial pero no hay reducción de la mortalidad, por lo que no se recomienda su uso profiláctico. Por tanto su uso rutinario no se recomienda.^(3,9)



Transfusión de neutrófilos y uso de factores estimuladores de crecimiento de granulocitos (G-CSF y GM-CSF)

La tendencia del neonato séptico a la neutropenia y a la depleción de los depósitos medulares de neutrófilos hace atractivo el uso de estos métodos. Estudios de transfusión en estos pacientes neutropénicos han mostrado algunos resultados favorables, sin embargo su uso aún es discutible ya que no hay suficiente respaldo como para recomendar su uso. Algunos refieren que mejora el conteo de neutrófilos pero enmascara la evolución del cuadro séptico.^(1, 3, 4, 21)

Exanguinotransfusión, hemofiltración, plasmaféresis

La remoción de mediadores proinflamatorios por estas técnicas extracorpóreas, hace efecto sobre la mortalidad en pacientes adultos con sepsis o shock séptico.

La hemofiltración elimina por convección moléculas de pequeño tamaño del tipo de 30kD. Su rol en el RN no está demostrado.

La exanguinotransfusión al igual que la plasmaféresis elimina gran cantidad de mediadores en período de tiempo corto, por lo que ha sido reportada como de utilidad en algunos casos de shock. Su aplicación en el RN enfermo tiene alta morbilidad y no debe intentarse hasta que se concluyan las investigaciones.

Todas estas técnicas se consideran experimentales.^(1, 3, 4, 21)



DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudio: descriptivo de corte transversal.

Periodo de estudio: 1° de Julio 2005 al 1° de Abril 2006

Área de estudio: Servicio de Neonatología cerrado del Hospital José Nieborowsky - Boaco. El cual cuenta con ocho camas sensables, un médico de base neonatólogo (jefe del servicio), un médico general (rotativo cada mes), una enfermera profesional (jefe de enfermería) y cinco auxiliares de enfermería.

Población de estudio: Todos los neonatos que cumplan con los criterios de inclusión:

Criterio de Inclusión:

Todo neonato que ingresó a sala de neonato cerrado con diagnóstico clínico presuntivo de sepsis y que se le tomó muestra de sangre para cultivo.

Criterios de exclusión:

Neonatos que no ingresaron a sala cerrada o que ingresaron con malformaciones congénitas incompatible con la vida.

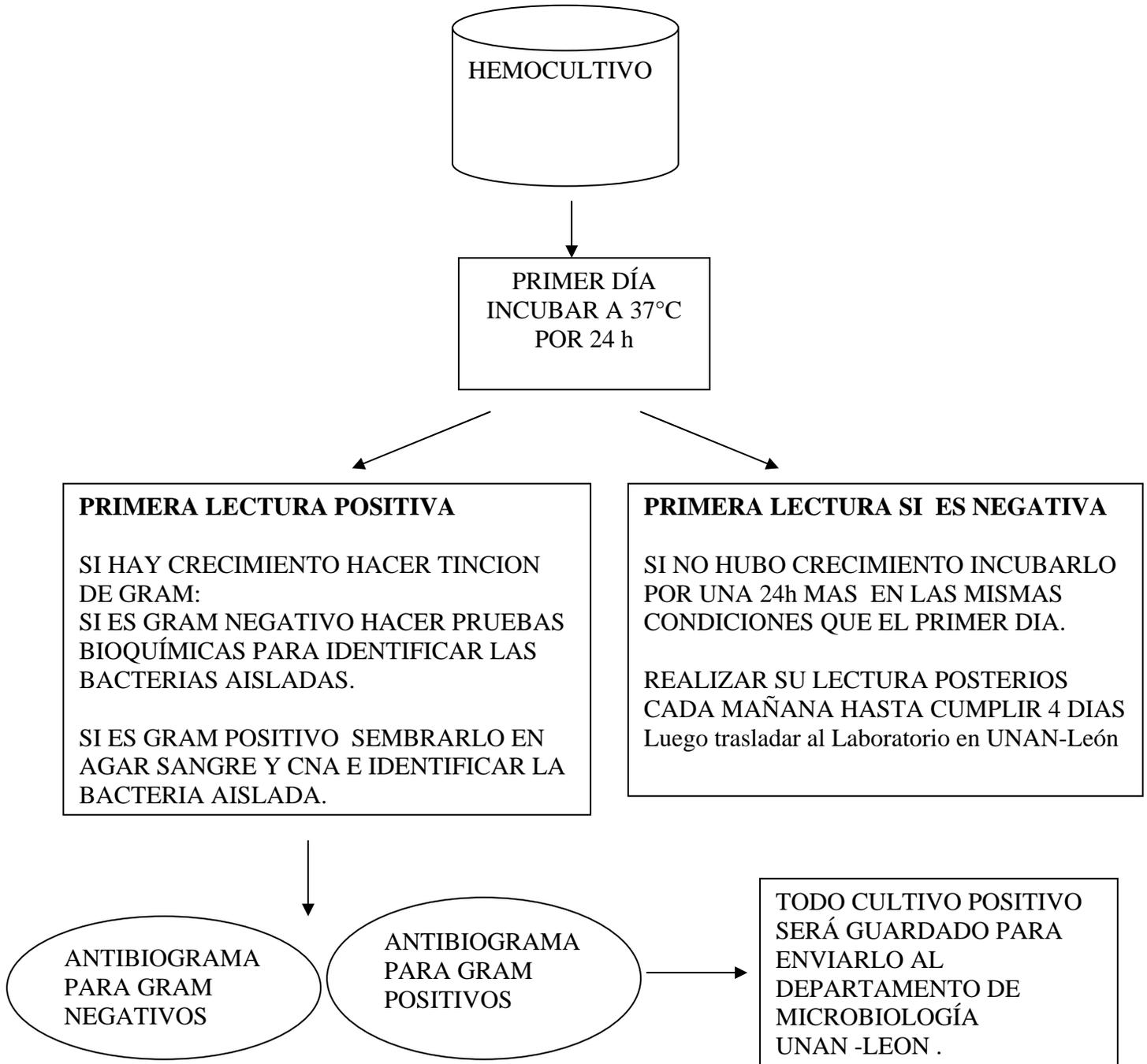
Toma y manejo de muestras:

Se tomó una muestra de sangre venosa o del cordón umbilical en caso necesario, a todos los pacientes ingresados que cumplieron con el criterio de inclusión. El volumen mínimo fue de: 1ml. La muestra fue depositada directamente en el medio de cultivo líquido BACT/Alert proporcionado por el área de estudio de Resistencia antimicrobiana del programa Infecciosas Financiado por SAREC y Netropica del Centro de Investigación de Enfermedades Infecciosas de la Facultad de Ciencias Médicas de La Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua-León.

Se realizó el aislamiento y antibiograma en el laboratorio de bacteriología del hospital. Luego los medios de cultivos fueron trasladados al laboratorio de Microbiología, Facultad de Ciencias Médicas-León (en un período no mayor de 5 días posteriores a la toma de la muestra) para realizar nuevamente los análisis necesarios para el aislamiento, identificación del agente y correspondiente antibiograma.



Procedimiento





El resultado obtenido en la tinción de Gram será reportado cada día al médico responsable de la sala de neonato.

Los resultados del aislamiento, identificación y antibiograma serán reportados en caso que resulten positivos a las 72 horas posteriores a la toma de muestra.

La siguiente tabla describe los tipos de cultivo selectivo y/ o todo propósito que se realizaran al hemocultivo:

- Cultivo para *Streptococos beta hemolíticos del grupo B*
- Cultivo para bacterias anaerobias
- Cultivo para bacterias aerobias Gram negativas y Gram positivas.

Antimicrobianos a incluir en el Antibiograma:

Gram negativos

- Ampicilina
- Ceftazidima
- Kanamicina
- Cloranfenicol
- Amoxicilina/Ac. Clavulánico
- Ceftriaxona
- Imipenem
- Amikacina
- Gentamicina

Gram positivos

- Cefoxitina
- Clindamicina
- Oxacilina
- Penicilina G
- Vancomicina
- Ceftriaxona
- Eritromicina
- Gentamicina

El método a utilizar para conocer el perfil de resistencia antibiograma será la difusión en Disco (Kyrbi Bauer)

La lectura de los antibiogramas se realizará siguiendo las indicaciones del NCCLS así como el control de calidad del método.

El la base de datos y el análisis se realizará con el programa SPSS versión 13.



RESULTADOS

Se estudiaron 183 pacientes que ingresaron a sala de neonatología y que cumplían los criterios de inclusión. A todos se les practicó hemocultivo de acuerdo a los criterios preestablecidos.

Entre las características generales de los pacientes estudiados, que se citan en la tabla 1, encontramos que el sesenta y seis por ciento fueron hijos de madres entre los veinte y los treinta y cinco años. El veintiocho por ciento de las madres tenían diecinueve años o menos. Y el seis por ciento eran mayores de treinta y cinco años.

Con respecto al sexo del bebe, el cincuenta y cuatro por ciento fueron masculino y el cuarenta y seis por ciento femenino.

De acuerdo a la edad gestacional, representaron el cincuenta y ocho por ciento los recién nacidos de término, treinta y siete por ciento los de pretérmino y cinco por ciento fueron postérmino.

En cuanto al peso al nacer, el cincuenta y uno por ciento de los recién nacidos tuvieron peso normal y el cuarenta y uno por ciento fueron bajo peso. El cinco por ciento presentó muy bajo peso, el dos por ciento fueron macrosómicos y el uno por ciento de peso extremadamente bajo.

El ochenta y ocho por ciento de los niños ingresaron antes de las setenta y dos horas de vida extrauterina y el once por ciento posterior a ellas. Todos los pacientes permanecieron hospitalizados entre uno y veintiséis días, en promedio cinco días.

El sesenta y dos por ciento de los nacimientos fue por vía vaginal y el treinta y ocho por ciento por vía cesárea. El ochenta y seis por ciento de los nacimientos fueron intrahospitalarios, el catorce por ciento restante fueron extrahospitalarios.

Egresaron vivos el noventa y dos por ciento; y el ocho por ciento restante falleció.

En la tabla 2 se puede observar que el diagnóstico de sepsis se estableció en el treinta y cuatro por ciento de los casos. Clasificándose de acuerdo al tiempo de aparición como sepsis temprana el setenta por ciento y como sepsis tardía el treinta por ciento.

Se logró aislar un tipo de cepa bacteriana en el hemocultivo del 22% del total de niños en el estudio. El 8% de todos los niños presentó bacteremia asintomática. El 44% de los casos de sepsis fueron hemocultivo positivo. En el cincuenta y seis por ciento restante que no se reportó hemocultivo positivo, se realizó el diagnóstico de sepsis por clínica.

Los factores de riesgo observados se presentan en la tabla 3. La cual refiere con respecto al sexo: que el 37% de los neonatos del sexo masculino presentaron sepsis; y el 32% de los neonatos del sexo femenino.



En relación a la edad gestacional, en el 43% de todos los pretérmino del estudio se diagnosticó sepsis; también en el 30% de todos los de término y en el 22% de los nacidos posttérmino.

De acuerdo al peso al nacer encontramos que de todos los niños macrosómicos del estudio, la sepsis se presentó en el 25% de ellos; entre los de peso normal se encontró en el 31%; en los de bajo peso al nacer (BPN) se presentó en el 35%; en los de muy bajo peso al nacer (MBPN), la sepsis estuvo en el 56%; y en los que nacieron con peso extremadamente bajo (PEBN) la sepsis se presentó en el cien por ciento.

El treinta y tres por ciento de los bebés gemelares presentaron sepsis neonatal. De todos los partos vía vaginal, el 37% presentaron sepsis; y de los partos vía cesárea tuvieron sepsis el treinta por ciento.

Según el sitio de atención del parto podemos observar que de todos los niños en los que el parto fue atendido intrahospitalariamente, el treinta y uno por ciento presentó sepsis; y de los que fueron atendidos extrahospitalariamente, el cincuenta y ocho por ciento presentó sepsis.

De todos los nacidos de madres que sufrieron ruptura prematura de membrana mayor a dieciocho horas (RPM >18h), el treinta y nueve por ciento presentó sepsis neonatal. Y de todos los hijos de madres que sufrieron infección de vías urinarias (IVU), el cuarenta por ciento presentó sepsis neonatal.

De todos los nacidos de madres que sufrieron cervicovaginitis, el veintinueve por ciento presentó sepsis.

Respecto a los nacidos de madres que tuvieron amnionitis, el sesenta y siete por ciento de ellos presentó sepsis neonatal. Y de todos los que tuvieron sufrimiento fetal agudo (SFA), el veintiuno por ciento presentó la sepsis.

En la tabla 4 donde se valoran la significancia estadística de los factores de riesgo relacionados a sepsis neonatal. Se puede observar que solo hubo significancia estadística en el factor de riesgo relacionado al lugar de atención del parto; en donde el parto atendido extrahospitalariamente presentó tres veces más probabilidades de sufrir sepsis que el parto atendido dentro del hospital.

En la tabla 5 se describen las manifestaciones clínicas de los pacientes que presentaron sepsis en relación a la edad gestacional. Entre las principales manifestaciones clínicas tanto para los pretérmino como para los mayores de treinta y siete semanas, fueron dificultad respiratoria, taquipnea, alteración del alerta, ictericia, distensión abdominal. La apnea y la hepatomegalia fue más frecuente en los pretérmino, y la fiebre se presentó con mayor frecuencia en los de término.

En la tabla 6 sobre frecuencia de mortalidad asociada a sepsis neonatal, se describe que de los ciento ochenta y tres pacientes estudiados, el ocho por ciento egresó fallecido. Este dato incluye los muertos que presentaron sepsis (79%) y los que murieron por otras causas (21%). De acuerdo a todos los casos de sepsis neonatal se encontró que la frecuencia de muertos por esta



causa fue del diecisiete por ciento. Setenta y tres por ciento debido a sepsis temprana, y veintisiete por ciento debido a sepsis tardía.

De acuerdo a los resultados del hemocultivo, el cuarenta y cinco por ciento de los fallecidos por sepsis presentaron hemocultivo positivo.

En la tabla 7 se relacionan los factores de riesgo con los neonatos que murieron por sepsis. Se encontró que el ochenta y dos por ciento fueron del sexo masculino. En cuanto a la edad gestacional, el ochenta y dos por ciento fueron menores a treinta y siete semanas, y el dieciocho por ciento fueron mayores a cuarenta y dos semanas de gestación.

Respecto al peso al nacer, el cuarenta y cinco por ciento presentó bajo peso (BPN), el veintisiete por ciento fueron de muy bajo peso al nacer (MBPN), y el nueve por ciento tuvo peso extremadamente bajo al nacer (PEBN).

En cuanto a la vía de nacimiento, un poco más de la mitad de los fallecidos por sepsis tuvieron un parto vía cesárea (54%), y el resto lo tuvieron vía vaginal.

De todos los muertos el treinta por ciento habían sido gemelos. El cien por ciento fue atendido su parto en el hospital.

El cuarenta por ciento de los muertos tuvieron como antecedente haber sido hijos de madres con ruptura prematura de membrana mayor a dieciocho horas (RPM >18h); al igual que el cuarenta por ciento fueron hijos de madres que presentaron infección de vías urinarias.

Ninguno de los muertos tuvo antecedentes de haber sido hijos de madres que sufrieron cervicovaginitis. El dieciocho por ciento sí fueron hijos de madres que sufrieron amnionítis al igual que otro dieciocho por ciento presentó sufrimiento fetal agudo durante su nacimiento.

Del total de bacterias aisladas en los hemocultivos (Ver gráfico 1), el treinta por ciento perteneció a los Gram positivos representados por *Estafilococo epidermidis* y *Streptococo del grupo B*. El setenta y seis por ciento restante fueron Gram negativos divididos en *Acinetobacter*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomona sp*, *Escherichia coli* y *Enterobacter sp*.

De acuerdo a la frecuencia de bacterias aisladas en las distintas formas clínicas de la sepsis, se obtuvo que: las bacterias Gram negativas fueron las principales causantes de sepsis temprana en el 51% (Ver gráfico 2) y de éstas *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* tuvieron el 17% cada una seguida por *Acinetobacter* y *Pseudomona sp* con 11% y 6% respectivamente. Las Gram positivas fueron *Estafilococo epidermidis* y *Streptococo del grupo B* con 38% y 11% cada una. En sepsis tardía (Ver gráfico 3) el 70% de las bacterias causales fueron Gram negativas predominando *Acinetobacter* y *Klebsiella pneumoniae* con 30% cada una, seguido de *Pseudomona sp* y con 10%. Las bacterias Gram positivas fueron todas *Estafilococo epidermidis*.



Perfil de resistencia de las bacterias aisladas: Se presenta en gráficos que muestran en el eje de las “X” los valores del tamaño del halo formado por el antibiótico en el cultivo bacteriano y en el eje de las “Y” el porcentaje de cepas con ese valor. Y se interpreta como resistente toda cepa bacteriana cuyo tamaño de halo este por debajo del valor límite, intermedio cuando se ubica entre las líneas de rango (líneas en rojo) y sensible los valores por encima del valor límite.

Bacterias Gram positivas

Estafilococo epidermidis (ver gráfico 4): fueron sensibles a Cefoxitina, Clindamicina y Vancomicina. El 30% fue resistente a Ceftriaxona, Gentamicina y Oxacilina respectivamente. A Eritromicina fue resistente el sesenta por ciento. A la Penicilina G fueron resistentes el noventa por ciento de las bacterias.

Streptococos Beta hemolíticos del grupo B, se aislaron 3 cepas y éstas fueron sensibles a Penicilina y Cefalosporina, y resistentes a Gentamicina.

Bacterias Gram negativas

Pseudomonas Sp: el 100% fueron sensibles a Imipenem, y resistentes a Ampicilina. Para Ceftazidima, Amikacina, Cloranfenicol y Amoxicilina mas ácido clavulánico, Ceftriaxona, Gentamicina y Kanamicina, el perfil de resistencia fue variable (Ver gráfico 5)

Escherichia coli: fue sensible en el cien por ciento a Imipenem, Ceftazidima y Amoxicilina más ácido Clavulánico. Por el contrario 100% fue resistente a Ampicilina, Kanamicina y Cloranfenicol. El perfil de resistencia a Ceftriaxona , Amikacina, Gentamicina fue variable (Ver gráfico 6)

Klebsiella pneumoniae: fue 100% sensible a Imipenem y resistente a Kanamicina, Amikacina, Ampicilina. La resistencia para Ceftriaxona y Gentamicina, Ceftazidima, Cloranfenicol, Amoxicilina mas ácido clavulánico fue variable (Ver gráfico 7).

Acinetobacter sp: fue 100% sensible a Imipenem. El perfil de resistencia al resto de antimicrobianos estudiados fue variable (ver gráfico 8)

Enterobacter sp.: presentó 100% de sensibilidad a Imipenem, Amikacina, Ceftazidima y Cloranfenicol. Y perfil variable al resto estudiado. (Ver gráfico 9)

En el gráfico número 10 se describe la frecuencia de multirresistencia encontrada en cada una de las bacterias aisladas. *Estafilococos epidermidis* presentó 40%. Sin embargo todos fueron sensibles a Cefoxitina, Clindamicina y Vancomicina. *Enterobacter sp.* el 50% fueron multirresistentes, *Klebsiella pneumoniae* tuvo 28% de multirresistencia, *Acinetobacter sp.* presentó 23% y *Pseudomona sp* el 20%. No se aisló ninguna bacteria de *Escherichia coli* con multirresistencia. Todas estas bacterias Gram negativas fueron sensibles a Imipenem y Ceftazidima, excepto 1/3 de *Acinetobacter sp* multirresistentes que también presentaron resistencia a la Ceftazidima.



En el gráfico número 11 se muestran los agentes aislados en los pacientes que fallecieron por sepsis. El 60% fueron *Klebsiella pneumoniae*, el 20% fueron *Streptococo del grupo B* y el otro 20% fueron *Estafilococos epidermidis*. De ellos, el 60% fueron multirresistentes dado por *Estafilococo epidermidis* y *Klebsiella pneumoniae*. Todas estas bacterias aisladas en las defunciones por sepsis fueron sensibles tanto a Imipenem como a Ceftazidima.



DISCUSIÓN

De los 183 casos que constituyeron nuestro universo encontramos que el 34% presentaron sepsis neonatal y de éstas el 70% pertenecieron a la forma temprana de presentación, lo que se corresponde con la literatura que establece que es mayor la frecuencia de este tipo de sepsis que la tardía.^(1, 3, 19)

De todas las causas de defunción durante el estudio, el 79% correspondieron a sepsis neonatal, ubicándose como la principal causa de muerte neonatal en el hospital de Boaco; en contraste con la literatura que expresa que en Nicaragua entre las principales causas de mortalidad neonatal está la sepsis después del síndrome de distrés respiratorio y malformaciones congénitas. El 73% de los muertos por sepsis fueron por la presentación temprana de la enfermedad; ésta, en comparación con la forma tardía, se presenta con frecuencia como una enfermedad fulminante, multisistémica⁽²⁷⁾ tomando en cuenta las características propias de quienes la presentan.

Se observó un 8% de la población de estudio con hemocultivo positivo sin manifestaciones de sepsis. La literatura refiere que cuando las bacterias vencen los mecanismos de defensas del huésped, llegan al torrente sanguíneo produciendo una bacteremia, la cual puede ser transitoria o bien, llegar a producir un foco infeccioso o una infección generalizada.⁽⁴⁾ En este porcentaje de pacientes en los que se aisló alguna cepa bacteriana pero no tuvieron manifestaciones clínicas de sepsis neonatal se considera que algunos cursaron con bacteremia transitoria y otros no desarrollaron manifestaciones clínicas debido al uso de antibióticos a su ingreso a la sala de neonatología.

Respecto a los factores de riesgo:

La literatura refiere que el sexo masculino tiene un riesgo 2-6 veces mayor que el femenino de padecer sepsis neonatal.^(1, 3, 12, 17, 19) En el presente estudio la frecuencia de sepsis solo fue mayor cinco puntos porcentuales en los masculinos y no hubo significancia estadística considerándose como causa el pequeño tamaño de la muestra de estudio. Pero en los fallecidos por sepsis predominó el sexo masculino cuatro veces más que el sexo femenino.

Edad gestacional: los recién nacidos prematuros tienen una prevalencia de sepsis 5-10 veces mayor que los recién nacidos de término,^(1, 3, 12, 17, 19) debido en parte a la inmadurez de su sistema inmune y a las patologías asociadas que los predisponen. Esto concuerda con los hallazgos de nuestro estudio en el que se encontró que la frecuencia de sepsis fue inversamente proporcional a la edad gestacional, es decir que el riesgo de presentar sepsis es mayor cuanto menor sea la edad gestacional del producto y viceversa; y la gran mayoría de los muertos fueron menores a treinta y siete semanas de gestación (82%).

Todos los autores coinciden en cuanto al peso al nacer, que los recién nacidos con peso <1000gr tienen 26 veces más riesgo de presentar sepsis que los recién nacidos con peso normal; que el riesgo entre los bebés que pesan 1000 – 1500gr es 2 veces mayor que los que pesan entre 1500 – 2000gr y es 8 veces más que los que pesan más de 2000gr.^(1, 3, 12, 17, 19) Se puede considerar con esto que el riesgo de sepsis también resulta inversamente proporcional en relación



al peso de nacimiento. Esto se encontró en el presente estudio al notarse un aumento en la frecuencia de los casos de sepsis a medida que el peso al nacer era menor. Y la gran mayoría de los fallecidos por sepsis (82%) tuvieron peso menor a 2,500gr. Aunque no se encontró significancia estadística posiblemente por el pequeño tamaño de la muestra.

No hubo mucha diferencia entre la frecuencia de sepsis en pacientes que nacieron vía vaginal o cesárea. Aunque la vía cesárea exime al bebé de pasar por el canal de parto donde puede haber vaginosis bacteriana, colonización por *Streptococo del grupo B*, entre otras; la vía cesárea se elige por diversas patologías que de por sí llegan a formar parte de la gran variedad de factores de riesgo para sepsis, por ejemplo preeclampsia severa, sufrimiento fetal agudo, RPM, entre otras. Además, con solo el hecho de someterse a la anestesia epidural se aumenta la frecuencia de sepsis. Lieberman y colaboradores evaluaron neonatos con sospecha de sepsis que nacieron de madres que recibieron analgesia epidural y se encontró una frecuencia de sepsis de 34% en comparación con 9.8% en las que no se usó este procedimiento.⁽²⁷⁾

Se reportan también como factores de riesgo la atención del parto en un medio séptico, atención por persona no calificada o cuando el parto es traumático.^(1, 3, 12, 17, 19) La atención del parto hecha en un medio que no está previamente dispuesto para ello como es el caso del parto domiciliario, es claramente un factor de riesgo importante en nuestro medio, ya que la cobertura de parto intrahospitalario reportada por el Ministerio de Salud de Nicaragua para el departamento de Boaco es de 37.5%;⁽²³⁾ a este problema se le suma que los partos domiciliarios son atendidos en su mayoría por parteras (personas poco calificadas) que realizan maniobras traumáticas e inapropiadas como exceso de tactos vaginales que favorece el ascenso de los agentes causales de sepsis del tracto genitourinario de la madre. En nuestro estudio, de todos los partos atendidos fuera del hospital, el 58% presentaron sepsis neonatal; fue el único factor de riesgo que tuvo significancia estadística y se le atribuyó tres veces más probabilidades de padecer sepsis a los neonatos nacidos fuera del hospital que los recién nacidos de partos atendidos dentro. Sin embargo todos los muertos tuvieron un parto atendido dentro del hospital. Hay que considerar algunos aspectos como: primero, se desconoce cuántos neonatos nacidos fuera del hospital fallecen sin poder llegar a las unidades de salud cuando son atacados por gérmenes fulminantes tanto en sepsis temprana como en tardía; segundo, los gérmenes adquiridos en la comunidad son de esperar que sean mas sensibles a diferentes antibióticos; tercero, que al hospitalizar a los bebés por diferentes patologías, se aumenta el riesgo de contraer gérmenes multirresistentes.

La infección en vías urinarias de la madre se describe como factor predisponente de sepsis neonatal, por su asociación con problemas perinatales provocando partos prematuros y/o ruptura prematura de membrana, o bien, infección intraútero por vía hematógena.^(1, 3, 12, 17, 19) En nuestro estudio, de todos los pacientes cuyas madres sufrieron este tipo de infección, el cuarenta por ciento presentó sepsis neonatal. Y la misma frecuencia de este factor de riesgo fue encontrada en los que murieron por esta misma causa.

La RPM >18h es un factor predisponente.^(1, 3, 12, 17, 19) Hay que recordar que el ambiente en el que se desarrolla el feto es estéril, debido a que las membranas ovulares lo protegen de los agentes externos. Pero cuando se rompen se favorece la infección intrauterina por vía ascendente^(4, 27) En este estudio se encontró que de todos los niños nacidos de madres que presentaron RPM



>18h el 40% desarrolló sepsis neonatal y la misma proporción fue encontrada en los que fallecieron por la misma causa.

La cervicovaginitis, otro factor predisponente descrito ampliamente ^(1, 3, 12, 17, 19) pertenece al estadio I de la vía ascendente de la infección intrauterina, es decir el primer paso necesario para que los microorganismos alcancen al feto dentro de la cavidad amniótica. ⁽⁴⁾ El 29% de los bebés de madres con cervicovaginitis de nuestro estudio desarrollaron posteriormente sepsis neonatal temprana pero no figuró con ningún porcentaje en los que murieron por dicha causa.

La amnionitis pertenece al estadio III un estadio antes del inicio de la infección intrauterina por vía ascendente, que da como resultado el desarrollo de sepsis temprana. ^(1, 3, 12, 17, 19) De todos los bebés estudiados cuyas madres presentaron amnionitis, se encontró que el 66% de ellos cursaron con cuadro de sepsis temprana. Y este factor de riesgo se encontró en poco porcentaje en los que fallecieron por la misma causa (18%).

Se puede observar que a medida que la infección en el canal de parto se localiza en niveles más altos, la frecuencia de sepsis aumenta. Sin embargo en este estudio no pudo encontrarse significancia estadística para cervicovaginitis, amnionitis y RPM >18h debido a la pequeña muestra de estudio.

Respecto a las manifestaciones clínicas:

La literatura es muy variada en cuando a la frecuencia de signos y síntomas que reportan en los pacientes con sepsis neonatal. ^(1, 4, 5, 10, 17, 19) No existe un cuadro específico definido para esta patología, ya que las variables encontradas en cada paciente hacen que los síntomas y signos varíen según el peso, edad gestacional, días de vida extrauterina, factores maternos, atención del parto, condición al nacer, entre otras.

En nuestros resultados, las manifestaciones clínicas encontradas fueron variables y pertenecientes a diversos órganos y sistemas. Las principales tanto para los menores como para los mayores de treinta y siete semanas de gestación fueron la dificultad respiratoria y la taquipnea, probablemente por la concomitancia de enfermedades respiratorias infecciosas y no infecciosas en algunos casos. Se dice esto en base a que en el niño pretérmino no hay ningún método que permita diferenciar neumonía de un síndrome de dificultad respiratoria, es más, ambos trastornos pueden coexistir; mientras que en el niño de término con pulmones maduros es más probable que la dificultad respiratoria sea secundaria a sepsis o a neumonía. ⁽²⁷⁾ El resto de manifestaciones clínicas se presentaron en porcentajes similares en ambos grupos, aunque en diferente orden.

Nos llama la atención que la apnea y la hepatomegalia se encontró con mayor frecuencia en los menores de treinta y siete semanas de gestación, y la fiebre en los mayores de treinta y siete semanas de gestación tal como se expone en los libros de texto; sin embargo la hipotermia que cabría esperarla con más frecuencia en los bebés pretérmino, tuvo un porcentaje bajo y similar con los de término; la ictericia que cabría esperarla con más frecuencia en los pretérminos tuvo también porcentaje similar con los de término. Cada uno de estos signos se explica a continuación:



La apnea aunque se presenta por igual en ambos sexos y a cualquier edad gestacional, y fundamentalmente es patología del neonato pretérmino (97%) y en mínima proporción del neonato de término (3%).⁽¹⁹⁾ La apnea puede ser por inmadurez del sistema nervioso central, secundaria a patologías bien definidas como alteraciones metabólicas (hipoglicemia, hipocalcemia), alteraciones de la temperatura (hipotermia, hipertermia) o patologías de aparatos y sistemas como septicemia, membrana hialina, neumonía, encefalopatía hipóxica isquémica, entre otras.^(1, 5, 10, 12, 17, 19) En los niños pretérmino estas patologías se presentan con mayor frecuencia, y asociadas a la inmadurez de su sistema nervioso es de esperarse que las presenten también con mayor frecuencia que los de término o mayores.

En lo referente a la termorregulación, el neonato, en especial el prematuro, no tiene la capacidad de adoptar la postura de flexión como respuesta inicial al frío. Simultáneamente se libera noradrenalina que estimula la liberación de la grasa parda mediante lipólisis para brindarle oxígeno y glucosa, que son altamente termogénicos. En el neonato de pretérmino hay menor cantidad de grasa parda y menor capacidad para su termorregulación.^(1, 5, 10, 12, 17, 19) Por eso la hipotermia es de esperarse con mayor frecuencia en ellos; pero en nuestro estudio no fue así, probablemente porque una de las medidas de apoyo en la sala de neonatología que es evitar las pérdidas de calor al mantener al neonato bien arropado y con calor radiante, impidió el descenso de la temperatura. Por otro lado, la fiebre, que se presentó con mayor frecuencia en los neonatos nacidos de término, era de esperarse porque ellos tienen mejor control de sus mecanismos para lograr su termorregulación.

En relación a la ictericia, el recién nacido prematuro es especialmente susceptible a presentar hiperbilirrubinemia, ya que tiene menor capacidad de conjugar la bilirrubina, hay niveles de albúmina menores en comparación con el recién nacido de término. Otro aspecto es el equilibrio ácido-base, en donde con frecuencia hay acidosis, por ejemplo cuando se presentan septicemia, patologías respiratorias, entre otras.^(1, 5, 10, 12, 17, 19) Pero en nuestro estudio, la proporción de ictericia encontrada fue similar tanto en los mayores como en los menores de treinta y siete semanas de gestación. Probablemente porque en el manejo intrahospitalario se agrega retardo en el inicio de la vía oral y se retrasa el establecimiento de la flora intestinal normal y el vaciamiento del meconio que contiene bilirrubina; además de la superposición de casos en los que la ictericia se debió a incompatibilidades de grupo y Rh.

La hepatomegalia es un signo frecuente de infección intrauterina, al igual que de algunos trastornos no infecciosos (p. ej., insuficiencia cardíaca) o enfermedades metabólicas (p. ej., galactosemia y por almacenamiento de glucógeno);⁽²⁷⁾ y los preterminos son los más afectados porque adquieren sepsis con mayor frecuencia que los de término, además que muchas de las sepsis tempranas se adquieren intraútero, son los que también con mayor frecuencia fallecen y hay que recordar que en la fase terminal de la enfermedad se produce una insuficiencia cardíaca que también contribuye al aumento de la frecuencia de hepatomegalia como manifestación de sepsis.

Según los resultados de los hemocultivos realizados, los principales agentes aislados tanto en sepsis temprana como en sepsis tardía fueron los Gram negativos. El comportamiento etiológico en este estudio es similar con lo que dice la literatura sobre los países en desarrollo donde los principales agentes continúan siendo los Gram negativos representados por *Klebsiella*,



E. Coli, Pseudomona.⁽⁶⁾ Entre los Gram positivos se reportan Estafilococo aureus, Estafilococo epidermidis, Estreptococo pneumoniae y Estreptococo pyogenes.^(6, 9)

Si comparamos los agentes causales encontrados en este estudio con los hallazgos en estudios hechos en Nicaragua en la década de los `80s, `90s, y en los últimos años, se observa un patrón con pocas variaciones. La mayoría de agentes encontrados pertenecen al grupo de los Gram negativos representados por *Klebsiella sp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomona sp.*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia sp.* Los Gram positivos reportados en estos estudios fueron *Estafilococo epidermidis*, *Estafilococo aureus* y en menor frecuencia *Estreptococos beta hemolíticos del grupo B*.^(13, 14, 15, 16)

La diferencia entre los resultados estaría en la frecuencia con que se presentan las cepas bacterianas de cada grupo. Pero habría que considerar como causa de estas variaciones a la epidemiología local, los factores de riesgo de la población atendida, la estancia hospitalaria, el medio en que es atendido el parto y la frecuencia de procedimientos invasivos e incluso la antibioticoterapia empírica empleada en los distintos períodos.

Cepas de *Acinetobacter* no han sido reportadas en ninguno de los estudios señalados pero en la base de datos del hospital José Nieborowsky se reporta que ha sido aislado en el 14% de los casos desde el año 2000 – 2005, lo que implica que es una de las bacterias propias que circulan en este ambiente. También fueron aislados en el mismo período *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Estafilococo epidermidis*. Estos hallazgos confirman la necesidad de estudios locales para el establecimiento de protocolos de manejo.

Respecto al perfil de resistencia:

La Penicilina G tiene un espectro que incluye cocos y bacilos Gram positivos y cocos Gram negativos. Cuando se utilizó por primera vez en terapéutica muchas cepas de estafilococos aureus y epidermidis eran sensibles, pero ahora más del 90% de estas cepas son resistentes.^(24, 25) Este estudio confirma que al igual que otros hospitales la Penicilina tiene pobre utilidad ya que el 90% de las cepas de estafilococo epidermidis fueron resistentes, probablemente porque son productores de penicilinasas, pero es significativo señalar que continua siendo la elección primaria para el tratamiento de infecciones por *Streptococos beta hemolíticos del grupo B*.

Oxacilina es una penicilina resistente a penicilinasas y se indica cuando se sospecha infecciones producidas por estafilococos productores de penicilinasas.^(24, 25) Pero la literatura reporta que cada vez aumenta la resistencia a ésta, encontrándose en 40-60% de las cepas de *Estafilococo epidermidis*.⁽²⁵⁾ En el estudio se encontró una resistencia del 40% en concordancia con lo reportado en la literatura. Este cuarenta por ciento perteneció a las bacterias que resultaron ser multirresistentes.

Ampicilina, es una aminopenicilina con espectro hacia Gram negativos y Gram positivos.^(24, 25) Cuando se usó por primera vez en el decenio de 1960 todas las cepas dentro de su espectro eran altamente sensibles. Pero ahora un porcentaje cada vez mayor se hacen resistentes. Prácticamente todas las especies de enterobacterias ya no son sensibles. El 30-50% de las E. Coli, casi todas las cepas de *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Acinetobacter* se han hecho resistentes.⁽²⁵⁾ La



literatura sugiere que se use para el tratamiento de infecciones en que se sospeche que la bacteria es sensible.⁽²⁴⁾ En el estudio se pudieron comprobar estas aseveraciones al encontrarse una resistencia total de *Pseudomona sp*, *Klebsiella pneumoniae* y *E. Coli*. Considerando esta resistencia debido al uso frecuente que se le da al antibiótico en la sala de neonato cerrado, ya que se usa en todos los pacientes que ingresan con diagnóstico o riesgo de sepsis temprana.

La amoxicilina tiene un parentesco clínico y farmacológico con la ampicilina, solo que no se administra de manera parenteral, es menos eficaz contra shigelosis y alcanza el doble de las concentraciones plasmáticas que la ampicilina.^(24, 25) Pero la asociación con ácido clavulánico le confiere una resistencia notable ante las penicilinasas. Hecho por el cual se puede explicar la mayor sensibilidad presentada en *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomona sp* (50 y 60% cada una) con respecto a ampicilina y la notable sensibilidad de todas las cepas de *E. Coli*.

Cefoxitina, es una cefalosporina de segunda generación que mantiene su actividad contra cocos Gram positivos y extiende su espectro a los Gram negativos.^(24, 25) Fue eficaz en el cien por ciento de los *E. epidermidis* aislados probablemente porque al no ser un antibiótico de uso en sala de neonato del Hospital José Nieborowsky las bacterias no han entrado en contacto y no han desarrollado resistencia.

Ceftriaxona y Ceftazidima son cefalosporinas de tercera generación y se caracterizan por tener un espectro de acción más amplio contra Gram negativos y menor actividad con los cocos Gram positivos que las cefalosporinas de primera y segunda generación. Ambas se consideran “antipseudomónicas”, en especial Ceftazidima.^(24, 25) En este estudio, Ceftazidima tuvo excelente efectividad contra *E. coli* y *Enterobacter sp* (100%), e igualmente con *Pseudomona sp*, *Acinetobacter sp* y *Klebsiella pneumoniae*. Es un antibiótico muy poco utilizado en la sala de neonato cerrado lo que favorece el mantenimiento de su efectividad. En cambio con Ceftriaxona se encontró importantes porcentajes de resistencia por parte de *Klebsiella pneumoniae*, *E. Coli*, *Acinetobacter sp.*, *Pseudomona sp*. La mejor sensibilidad fue de *Enterobacter sp* (50%). Esto debido a que el uso frecuente que se le da en sala de neonato cerrado predispone la aparición de bacterias resistentes. Este antibiótico se usa cuando no hay respuesta satisfactoria al antibioticoterapia instaurada, de acuerdo a norma nacional.

Los aminoglucósidos tienen una actividad orientada fundamentalmente a bacilos gram negativos aerobios y contra estafilococos.^(24, 25) Tienen poca utilidad contra microorganismos anaerobios o anaerobios facultativos en medios anaerobios. También refiere la literatura que es posible usar terapéuticamente de manera indistinta a gentamicina, amikacina, tobramicina y netifilina.⁽²⁵⁾ En cuanto a gentamicina se reporta que es activa en más del 75% de los *Estafilococo epidermidis* y más del 90% en los *E. aureus*.⁽²⁵⁾ Pero en el estudio se encontró menor efectividad que la reportada (60%). Contra los gram negativos se encontró una resistencia frecuente en las distintas bacterias aisladas, a saber: en *Acinetobacter sp*, *Pseudomona sp* y *Enterobacter sp* mostró efectividad solo en el 38, 40 y 50 por ciento respectivamente; con *E. coli* tuvo mejor desempeño (66%) y con *Klebsiella pneumoniae* fue efectiva. En síntesis se encontró una pobre actividad con todas las bacterias gram negativas aisladas. Probablemente a que es un antibiótico de uso frecuente en sala de neonato ya que se usa en todo paciente que ingresa con riesgo o diagnóstico de sepsis temprana y esto favorece el surgimiento y/o selección de bacterias resistentes.



La Amikacina, con el espectro más amplio del grupo y por su resistencia particular a las enzimas que inactivan aminoglucósidos, es especialmente útil en hospitales donde prevalecen microorganismos resistentes a gentamicina.⁽²⁵⁾ Pero en el estudio no se encontró una eficacia notablemente superior a la de gentamicina, excepto para *Enterobacter sp* que tuvo eficacia del 100%; en las demás cepas de bacterias como *Pseudomona sp* y *E. Coli* solo fue ligeramente superior (50% de sensibilidad cada una). Contra *Acinetobacter sp.* y *Klebsiella pneumoniae* presentó igual actividad bactericida. Aunque la literatura refiere que este antibiótico es especialmente útil donde prevalecen las resistencias a gentamicina, en este estudio solo se encontró mayor ventaja en su uso cuando la bacteria causal es *Enterobacter sp.* La causa de esto tendría la misma explicación que la dada para gentamicina: porque es un antibiótico de uso frecuente en la sala de neonatos, debido a que se aplica en todo paciente que ingresa con diagnóstico de sepsis tardía o bien se cambia cuando no hay respuesta al primer esquema (ampicilina y gentamicina).

Kanamicina, con un espectro de actividad más limitado que los otros aminoglucósidos⁽²⁵⁾ no se encontró actividad antimicrobiana eficaz contra ningún Gram negativo aislado.

Vancomicina está indicado en el tratamiento de infecciones graves por estafilococo resistentes a meticilina.^(24, 25) Estas cepas suelen ser resistentes también a aminoglucósidos, eritromicina, tetraciclina, Clindamicina.⁽²⁵⁾ Los estafilococos sp. aislados fueron sensibles en el 100%, inclusive las multirresistentes.

La Clindamicina es eficaz contra cocos Gram positivos (excepto enterococo) y anaerobios.^(24, 25) La literatura refiere que casi nunca es eficaz contra cepas de estafilococo resistente a meticilina y que las bacterias resistentes a macrólidos también lo son para Clindamicina y viceversa.⁽²⁵⁾ (g) Pero en el estudio todas fueron sensibles incluyendo las resistentes a macrólidos.

Cloranfenicol es un antibiótico de amplio espectro.^(24, 25) Según la literatura, las enterobacterias muestran sensibilidades variables. Entre ella *E. coli* en el 95%, *Klebsiella pneumoniae* en el 75%, *enterobacter sp* 50%, y *Pseudomona aeruginosa* que es resistente.⁽²⁵⁾ Pero en las bacterias Gram negativas del estudio, en general se encontró pobre sensibilidad, sólo *Enterobacter sp* presentó 100% de sensibilidad por lo que se considera que no es un antibiótico eficaz para las Gram negativas en este medio.

Imipenem es el antimicrobiano de mejor efectividad de que se dispone contra muy diversas bacterias, tanto anaerobios como aerobios. Es resistente a la hidrólisis por parte de todas las beta-lactamasas. Inhibe cepas de *Pseudomonas* y *Acinetobacter*.⁽²⁵⁾ En este estudio demostró ser el más eficaz en todas las bacterias Gram negativas aisladas ya que hubo sensibilidad en el cien por ciento de todos los aislamientos. Cabe señalar, en contra posición a los antibióticos ampliamente usados en sala de neonato cerrado, que este medicamento no está disponible por lo que no es usado y esto en sí favorece que mantenga su eficacia.



Streptococo beta hemolítico del grupo B:

Entre todas las bacterias aisladas, se encontró en un pequeño porcentaje (7%), y fue causante de sepsis temprana en el 11% coincidiendo con lo que dicen algunos autores que su incidencia en países en desarrollo es baja.^(2, 6, 11) Se encontró una mortalidad del 50%, de la misma manera que se reporta tanto en los países desarrollados como en los países en vías de desarrollo. Y se pudo comprobar que en nuestro medio esta mortalidad no es porque se presente resistencia a las penicilinas, sino que es debida a las características propias del germen y la ausencia de protocolos de manejo encaminados a su prevención. Las características propias del germen le confieren agresividad, tanto así que el 70% de los casos producen manifestaciones dentro de las primeras seis horas de vida⁽²⁷⁾, como ocurrió en estos casos. Y no hay que olvidar los factores del recién nacido entre ellas la prematuridad; también los factores maternos como RPM >18h que se encontró en el 50% de los aislamientos que desarrollaron sepsis; y finalmente la ausencia de antibioticoterapia intraparto selectiva, en este hospital, encaminada a la prevención de la sepsis por este germen de alta letalidad.

Bacterias aisladas en los pacientes fallecidos:

Todos los pacientes en los que se aisló un agente causal, ingresaron con el diagnóstico de sepsis temprana.

Aunque los libros de texto describen que el hábitat normal de *Klebsiella sp.* es el intestino del hombre, animales y ambientes inanimados húmedos, especialmente el suelo y el agua⁽²⁶⁾ generalmente se asocia a infecciones nosocomiales;⁽⁹⁾ Y en este estudio dos de los tres pacientes en que se aislaron *Klebsiella pneumoniae* y fallecieron, se consideró que la causa de defunción fue una sepsis tardía de origen nosocomial debido a que:

En el primer hemocultivo de uno de los pacientes fue aislado *Escherichia coli*, y a las setenta y dos horas se realizó el segundo hemocultivo en el que se aisló una *Klebsiella pneumoniae* multirresistente y el paciente tuvo una estancia hospitalaria mayor a 72h

En el segundo y tercer hemocultivos del segundo paciente tomados a los tres y seis días de estancia hospitalaria respectivamente se aisló *Klebsiella pneumoniae*, también multirresistente y el paciente tuvo una estancia hospitalaria también mayor a 72h.

Y hay que hacer notar también la notable capacidad que tiene esta bacteria de sobrevivir en las manos u objetos inanimados.⁽²⁶⁾ debido a lo cual es un agente que se relaciona más con las infecciones de origen nosocomial.

Llamó la atención el aislamiento de una cepa de *Estafilococo epidermidis* multirresistente en los muertos, pero no se catalogó como infección nosocomial debido a que el aislamiento se hizo en el hemocultivo de ingreso, y el paciente tuvo una estancia hospitalaria menor a 72h.

La otra bacteria fue el *Streptococo del grupo B*, que provocó una sepsis temprana fulminante en menos de veinticuatro horas.



CONCLUSIONES

De todos los pacientes que ingresaron a sala de neonatología durante el período de estudio, la frecuencia de sepsis encontrada fue de treinta y cuatro por ciento; y de éstos que cursaron con sepsis el diecisiete por ciento murió para un índice de letalidad de 17 por cada cien casos.

Las manifestaciones clínicas que presentaron los neonatos con sepsis fueron muy variadas, las más frecuentes pertenecieron al sistema respiratorio, sistema nervioso, aparato digestivo y las metabólicas. La apnea se presentó con mayor frecuencia en los pretérminos; y la fiebre en los de término; la ictericia y la hipotermia se presentaron en igual proporción tanto en los pretérminos como en los de término.

Los factores de riesgo relacionados con mayor frecuencia a la morbilidad por sepsis fueron el bajo peso al nacer, edad gestacional menor a 37 semanas, antecedentes maternos de infección de vías urinarias, ruptura prematura de membrana >18h, amnionitis y parto extrahospitalario. Este último fue estadísticamente significativo, contribuyendo tres veces más a la posibilidad de sufrir sepsis que los nacidos intrahospitalariamente. Este dato es importante para la población atendida en este centro hospitalario, ya que la cobertura del parto institucional para el departamento de Boaco es sólo del 37.5% según las estadísticas del Ministerio de Salud, lo cual pone en riesgo al gran porcentaje de bebés que nacen en el domicilio.

Los principales factores de riesgo relacionados a las defunciones por sepsis neonatal fueron el sexo masculino, los nacidos pretérmino, los que tuvieron bajo peso al nacer y los hijos de madres con antecedente de ruptura prematura de membrana >18h e infección de vías urinarias.

Las principales bacterias aisladas en sepsis temprana fueron Gram negativas (51%) repartidas en *Klebsiella pneumoniae* (17%), *Escherichia coli* (17%), *Acinetobacter sp.* (11%) y *Pseudomona sp* (6%). Los Gram positivos fueron *Estafilococo epidermidis* (38%) y *Streptococo del grupo B* (11%)

Las principales bacterias aisladas en sepsis tardía también fueron Gram negativas (70%) repartidas en *Acinetobacter sp* (30%), *Pseudomona sp* (10%) y *Klebsiella pneumoniae* (30%). Los gram positivos fueron *Estafilococo epidermidis* (30%).

El *Streptococo del grupo B* no se presentó en porcentajes importantes pero su letalidad es alta (50%) la cual lo convierte en un germen de alta peligrosidad. Pero es significativo señalar que continúa siendo la elección primaria para su tratamiento el uso de Penicilina G.

Los antibióticos más efectivos para *Estafilococo epidermidis* son Cefoxitina, Vancomicina y Clindamicina. Sin embargo Gentamicina y Oxacilina tuvieron buena efectividad excepto en los multirresistentes.

Los antibióticos más efectivos para los Gram negativos fueron Imipenem y Ceftazidima. La ampicilina no fue efectiva contra ninguno de los aislamientos.



La mayoría de las bacterias aisladas en los fallecidos fueron multirresistentes y una buena parte de ellas fueron de origen nosocomial. Todas ellas fueron sensibles a los antibióticos más efectivos descritos para los gram negativos y los gram positivos.



RECOMENDACIONES

1. Manejar la sepsis neonatal en base a los hallazgos clínicos y de laboratorio con vigilancia y monitoreo continuo.
2. Realizar hemocultivo como rutina a todos los pacientes que ingresen a sala de neonatología antes de instaurar antibioticoterapia, y a todos los bebés que cumplan setenta y dos horas o más de estancia intrahospitalaria o los que por su condición clínica se hace necesario cambiar la antibioticoterapia inicial.
3. Presentar los resultados de este estudio a las autoridades del hospital con el objetivo promover la utilización de los resultados para el establecimiento de protocolo de manejo empírico.



BIBLIOGRAFIA

1. Sola Augusto. *Cuidados especiales del feto y el recién nacido: fisiopatología y terapéutica*. Edit. Científica Interamericana. Tomo 1, p: 716-727, Argentina, 2001
2. Zaidi ita, Huskins Charles, Thaver Durrane, Bhutta Zulfigar, Abbas Zohair, Goldmann Donald. *Hospital-acquired neonatal infections in developing countries*. Lancet 2005; 365: 1175-1188.
3. Moncada Paulina . *Sepsis neonatal, riesgos y profilaxis*. Rev Med San. 1998;1(2). p 1-7.
4. Taeush, Ballard, Gleason. *Avery`s Diseases of the Newborn*. 8 Ed. 2004 p 551-574
5. Meneguello R. Julio, et al. *Pediatría Meneguello*. 5ª ed Edit. Médica Panamericana. p 608-614. Argentina, 1997.
6. Vergagno S., Sharland M, kazembe M, C. Mavasambo, PT Healt. *Neonatal sepsis: an international perspective*. Arch. Dis. Child. Fetal neonatal 2005;90;220-224
7. Nimri, L., Rawashdeh M.,Meqdam.:*Bacteremia in children: etiologic agents, focal sites, and risk factors*. Journal of tropiacal pediatrics 2001;47: 356-367
8. Musoke Rachel N., Revathi G.: *Emergence of Multidrug-resistant Gram-negative organisms in a neonatal unit and the therapeutic implications*. Journal of tropical pediatrics 2000;46:46-96.
9. Ballesteros del Olmo Julio Cesar, Dr. *Indicadores de infección temprana en septicemia neonatal*. Rev Mex Ped 1996;63(1):17-245
10. Behrman, Richar E. et al. *Nelson tratado de pediatría*. 17ed. Edit. Mc Graw Hill. Madrid, 2004.
11. Martin W. Weber, et al. *Predictors of neonatal sepsis in developing countries*. Pediatr Infect Dis J, 2003;22:711-16
12. Pérez Sánchez. *Obstetricia*. 3ª ed. Edit. Publicaciones técnicas Mediterráneo. Santiago de Chile, 1999. p 693-701.
13. Berríos R. X, Martínez G. F.: *Sepsis Neonatal Correlación clínico bacteriológica de un estudio prospectivo con hemocultivos simultáneos*. Monografía, UNAN-Managua Nov. 1985
14. González B. Carmen, Martínez Guillen F.: *Bacteriología y sepsis neonatal: Neonatología Hospital Berta Calderón 1996 – 1999*. Tesis de especialista. UNAN-Managua.



15. Machado Z. Gladis: *informe anual del comité de infecciones nosocomiales. Enero – Diciembre 2001*, H. Materno infantil Dr. Fernando Vélez Paiz. Managua Marzo 2002.
16. Membreño Sequeira J. *Comportamiento clínico y epidemiológico de infecciones nosocomiales en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello. Período comprendido de Octubre 2002-Enero 2004*. Tesis de especialista. León, Nicaragua: UNAN, 2004.
17. Ministerio de Salud. *Normas de Neonatología*. Managua, Nic: MINSAL, 1990.
18. Brooks, Geo. F. Et al. *Microbiología Médica de Jawetz, Melnick y Adelberg*. 17ª ed. Edit. El manual moderno. México 2002.
19. Gómez Manuel. *Temas selectos sobre el R. N. prematuro*. Distribuidora y editora mexicana. México, 1990 p:274-287
20. Fernández-Aragón Marlon, Pineda-Barahona Eulogia. *Test de Sepsis Neonatal*. Honduras 1999
21. Orfali José Luís Dr. *Sepsis neonatal: nuevas estrategias terapéuticas*. Rev. Ped. elec. 2004;1:25-31.
22. MINSAL. *Manual para el abordaje de las enfermedades infecciosas más comunes de la infancia y la desnutrición*. Managua, Nicaragua, 2004.
23. Ministerio de Salud. *Indicadores Básicos de Salud 2005*. Managua Nic: MINSAL, 2005.
24. Hardman, Joel, et al. *Goodman & Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 9ª ed. Vol II. Edit. McGraw-Hill Interamericana. México, 1996.
25. Ministerio de Salud. *Formulario Terapéutico Nacional*, 5ª ed. Managua Nic: MINSAL, 2001.
26. Mims, et al. *Microbiología Médica*. 2ª ed. Edit. Harcourt Brace. Madrid, 1999.
27. Sáez-Llorens, Xavier. *Temas de Perinatología, Asociación Latinoamericana de Pediatría, A. C. ALAPE: Sepsis Neonatal*. Edit. McGraw-Hill Interamericana, Madrid, España, 2002.



ANEXOS



Ficha de recolección de datos
Aspectos Clínicos y Microbiológicos de la Sepsis neonatal en el Hospital José
Nieborowsky
Periodo Julio 2005-Marzo 2006

No. Expediente: _____ Fecha ___/___/___ Hora de la toma de muestra _____
 Nombre _____ Edad ___ Sexo ___ EIH ___ APGAR ___/___
 Vía de nacimiento _____ Eventualidad _____ Edad gestacional _____ Peso _____

Datos clínicos	SI	NO	Datos clínicos	Si	NO
Ruptura prematura de membrana			Alteraciones del alerta		
Infección materna de vías urinarias			Crisis convulsiva		
Sufrimiento fetal agudo			Hipotonía		
Prematurez			Fontanela abombada		
Dificultad respiratoria			Hepatoesplenomegalia		
Taquicardia			Ictericia		
Oliguria			Vomito		
Distermia			Exantema		
Cianosis			Petequias		
Palidez			Onfalitis		
Rechazo de la vía oral			Datos del hemograma		
Taquipnea			Leucocitosis / Leucopenia		
Apnea			Neutrofilia / Neutropenia		
Distensión abdominal			Indice T/I		
Sangrado de tubo digestivo			Condiciones de egreso		
			Alta sano		
			Abandono		
			Muerte		

Dx egreso: _____

Antibióticos utilizados

Previos a la toma de muestra	Posterior a la toma de muestra

Tipo y Rh:

Tipo y Rh materno:

BHC:

Leucocitos:
 Segmentados:
 Neutrófilos:
 Eosinófilo/basófilo:
 Normoblastos:
 Hematocrito:
 Plaquetas:

BHC:

Leucocitos:
 Segmentados:
 Neutrófilos:
 Eosinófilo/basófilo:
 Normoblastos:
 Hematocrito:
 Plaquetas:

BHC:

Leucocitos:
 Segmentados:
 Neutrófilos:
 Eosinófilo/basófilo:
 Normoblastos:
 Hematocrito:
 Plaquetas:



Resultado del análisis Microbiológico

Microorganismo	Resultado del antibiograma expresado en sensible – resistente.									T. Gram	
	AMP	AC	CHL	CAZ	CRO	PEN	KA	OXA	VA	24h	48h
Especie bacteriana											

AMP:ampicilina, AC:amoxicilin/clavulanico, CAZ: Ceftazidima, CHL:cloranfenicol, CRO:Ceftriaxone, PEN:penicilina, KA:Kanamicina, OXA: oxacilina, VA:vancomicina.

Nombre y firma del médico que toma la muestra _____ / _____

Día y Hora en que se recibe la muestra en el laboratorio _____

Firma del Técnico de Lab. _____



Tabla 1
DATOS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

		<i>n</i>	%
EDAD DE LA MADRE	<= 19 años	51	30
	20-35 años	121	66
	> 35 años	11	6
SEXO DEL NIÑO	M	98	54
	F	85	46
EDAD GESTACIONAL	< 37 semanas	67	37
	37-41 semanas	107	58
	>= 42 semanas	9	5
PESO	MACROSOMICO	4	2
	normal	93	51
	BPN	75	41
	MBPN	9	5
	PEBN	2	1
EDAD DEL NIÑO AL INGRESO	<72h	162	88
	>72h	21	11
ESTANCIA HOSPITALARIA	Mínimo	1	
	Máximo	26	
	media	5	
VIA DE NACIMIENTO	vaginal	114	62
	cesárea	69	38
PARTO	intrahospitalario	157	86
	extrahospitalario	26	14
CONDICION AL ALTA	vivo	169	92
	muerto	14	8

Fuente: expediente clínico



Tabla 2
FRECUENCIA DE SEPSIS Y AISLAMIENTOS EN HEMOCULTIVOS

	<i>n</i>	%
PRESENCIA DE SEPSIS	63*	34
HEMOCULTIVO POSITIVO	43*	23
BACTEREMIA ASINTOMÁTICA	15*	8
SEPSIS		
Temprana	44 ⁺	70
Tardía	19 ⁺	30
SEPSIS + BACTEREMIA	28 ⁺	44
SEPSIS CLÍNICA	35 ⁺	56

*: n = 183 pacientes del estudio

+ : n = 63 casos de sepsis

Fuente: expediente clínico



Tabla 3
FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS A LA PRESENCIA DE SEPSIS

		n	%
SEXO DEL NIÑO	M	36 (98)	37
	F	27 (85)	32
EDAD GESTACIONAL	< 37 semanas	29 (67)	43
	37-41 semanas	32 (107)	30
	>= 42 semanas	2 (9)	22
PESO AL NACIMIENTO	MACROSOMICO	1 (4)	25
	Normal	29 (93)	31
	BPN	26 (75)	35
	MBPN	5 (9)	56
	PEBN	2 (2)	100
GEMELAR		9 (27)	33
VIA DE NACIMIENTO	vaginal	42 (114)	37
	cesárea	21 (69)	30
ATENCIÓN DEL PARTO	Intrahospitalario	48 (157)	31
	Extrahospitalario	15 (26)	58
RPM > DE 18		9 (23)	39
IVU		29 (71)	41
CERVICOVAGINITIS		4 (14)	29
AMNIONITIS		2 (3)	67
SUFRIMIENTO FETAL AGUDO		5 (24)	21

Fuente: expediente clínico



Tabla 4
FACTORES DE RIESGO Y TEST DE CHI-CUADRADO DE PEARSON

		sepsis		P*	OR	IC 95%
		NO	SI			
SEXO	Femenino	58	27	,480		
	Masculino	62	36			
EDAD GESTACIONAL	>= 37semanas	82	34	0.055		
	< 37 semanas	38	29			
PESO	normal	64	29	0.186		
	BPN	49	26			
	MBPN	4	5			
	PEBN	0	2			
	Macrosomic	3	1			
VIA DE NACIMIENTO	Cesárea	48	21	,377		
	Vaginal	72	42			
GEMELAR	No	102	54	,897		
	Si	18	9			
ATENCIÓN DEL PARTO	Intrahospitalario	109	48	0.007	3,097	1.32-7.23
	Extrahospitalario	11	15			
RPM > DE 18	No	106	54	0,612		
	Si	14	9			
IVU	No	78	34	0,146		
	Si	42	29			
OLIGOAMNIOS	No	120	62	0,166		
	Si	0	1			
CERVICOVAGINITIS	No	110	59	0,631		
	Si	10	4			
AMNIONITIS	No	119	61	0,236		
	Si	1	2			
SUFRIMIENTO FETAL AGUDO	No	101	58	0,133		
	Si	19	5			

Fuente: expediente clínico



Tabla 5
FRECUENCIA DE HALLAZGOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO

Menores a 37 semanas			Mayores a 37 Semanas		
	n	%		n	%
Dificultad respiratoria	19	65	Dificultad respiratoria	19	56
Taquipnea	16	55	Taquipnea	18	53
Ictericia	13	45	Fiebre	17	53
Alteración del alerta	13	45	Ictericia	16	47
Palidez	12	41	Distensión abdominal	13	38
Distensión abdominal	11	38	Alteración del alerta	12	35
Apnea	10	34	Palidez	12	35
Cianosis	9	31	Cianosis	6	19
Hepatomegalia	8	27	Hipoglicemia	6	19
Hipoglicemia	7	24	Rechazo de la vía oral	6	19
Hiperglicemia	6	21	Onfalítis	4	12
Fiebre	5	17	Apnea	3	9
Llenado capilar lento	5	17	Petequias	3	9
Hipotermia	3	10	Hepatomegalia	2	6
Taquicardia	3	10	Hipotermia	2	6

Fuente: expediente clínico



Tabla 6
MORTALIDAD ASOCIADA A SEPSIS NEONATAL

		<i>n</i>	%
CONDICION AL ALTA	vivo	169	92
	muerto	14	8
CAUSAS DE DEFUNCION	Por sepsis	11	79
	Otras causas	3	21
MORTALIDAD POR SEPSIS		11	17
TIPO DE SEPSIS	SEPSIS TEMPRANA	8	73
	SEPSIS TARDÍA	3	27
HEMOCULTIVO	POSITIVO	5	45

Fuente: expediente clínico



Tabla 7
FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS A LOS MUERTOS POR
SEPSIS NEONATAL

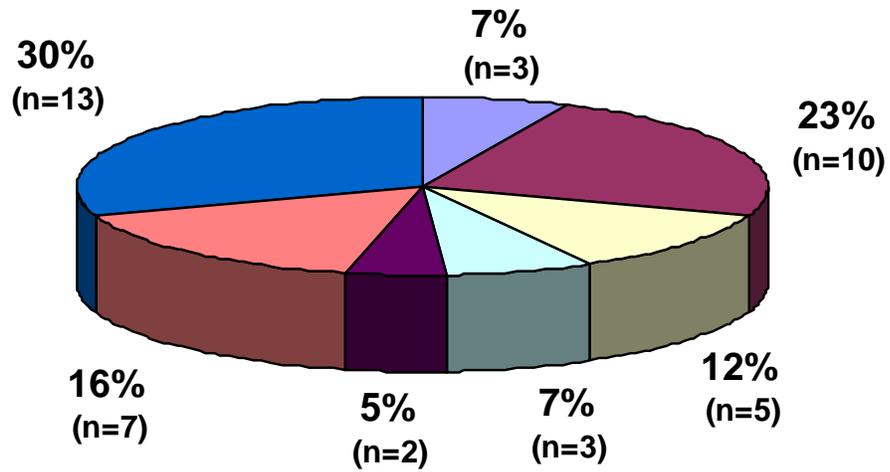
		<i>n</i>	%
SEXO DEL NIÑO	F	2	18
	M	9	82
EDAD GESTACIONAL	37-41 semanas	0	0
	< 37 semanas	9	82
	>= 42 semanas	2	18
PESO AL NACIMIENTO	Normal	2	18
	BPN	5	45
	MBPN	3	27
	PEBN	1	9
	Macrosómico	0	0
VIA DE NACIMIENTO	Cesárea	6	54
	Vaginal	5	46
GEMELAR		3	30
ATENCIÓN DEL PARTO	Intrahospitalario	11	100
	Extrahospitalario	0	0
RPM > DE 18h		4	40
IVU		4	40
CERVICOVAGINITIS		0	0
AMNIONITIS		2	18
SUFRIMIENTO FETAL AGUDO		2	18

n = 11 casos

Fuente: Expediente clínico



Gráfico 1
BACTERIAS AISLADAS CAUSALES DE SEPSIS NEONATAL

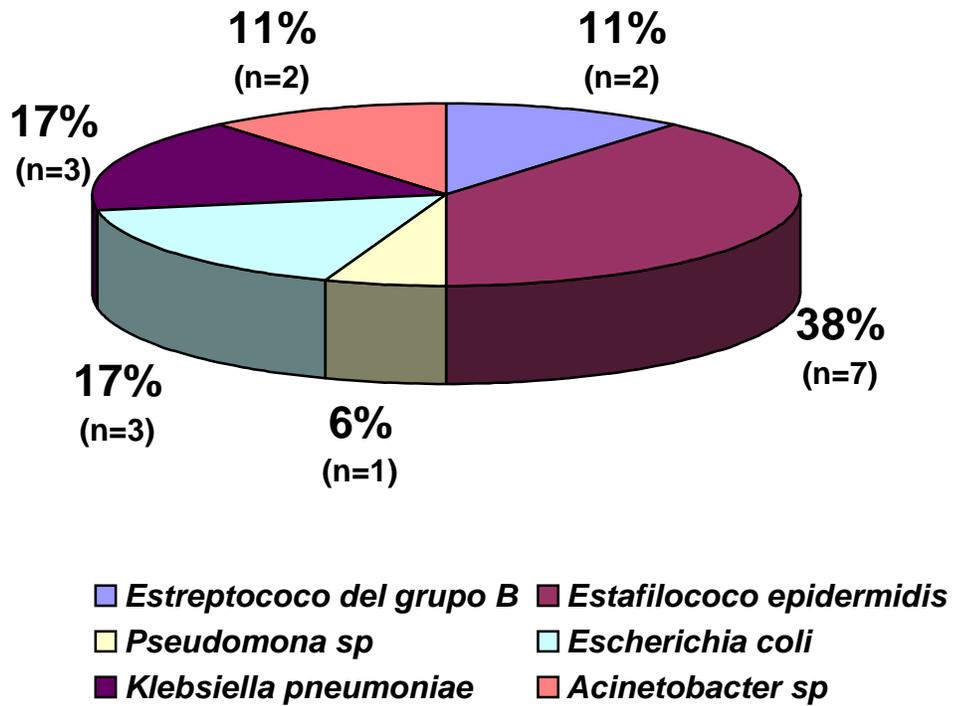


- *Estreptococo del grupo B*
- *Estafilococo epidermidis*
- *Pseudomona sp*
- *Escherichia coli*
- *Enterobacter sp*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Acinetobacter sp*

Fuente: resultados de laboratorio, Depto. de microbiología, UNAN-León



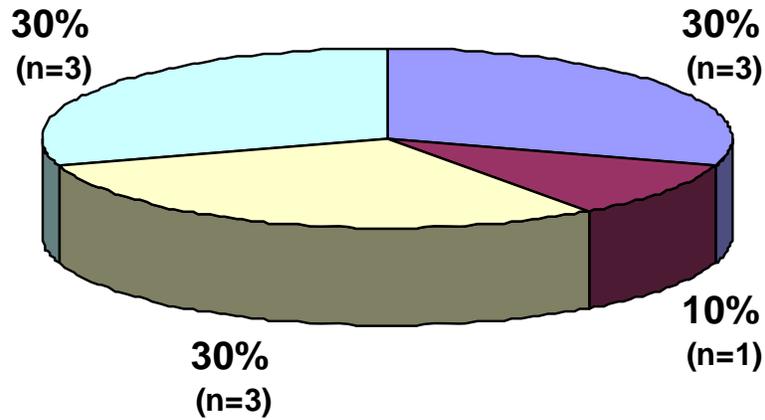
Gráfico 2
BACTERIAS AISLADAS EN PACIENTES CON SEPSIS TEMPRANA



Fuente: resultados de laboratorio, Depto. de microbiología, UNAN-León



Gráfico 3
BACTERIAS AISLADAS EN PACIENTES CON SEPSIS TARDÍA

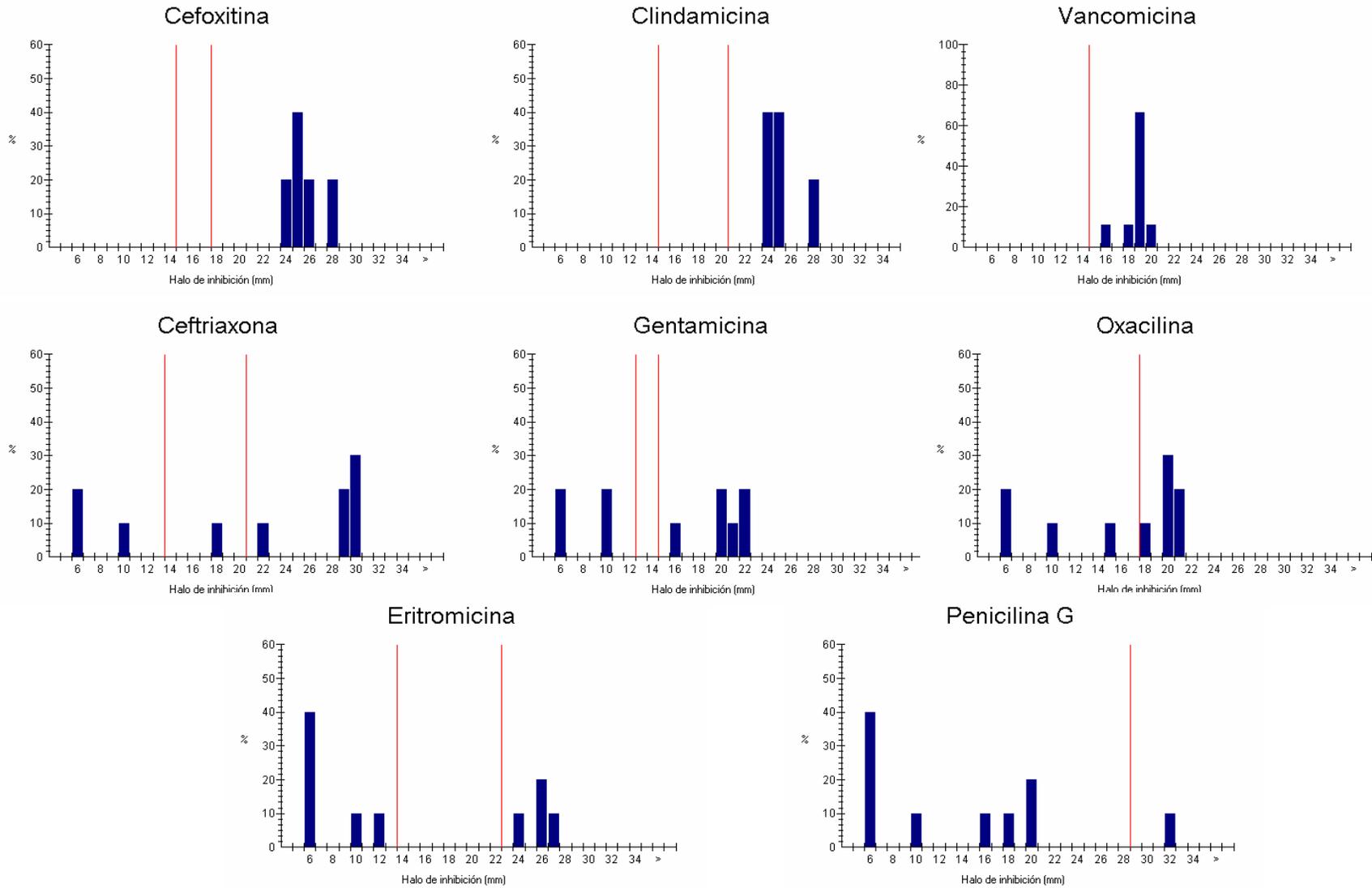


■ *Estafilococo epidermidis* ■ *Pseudomona sp*
■ *Klebsiella pneumoniae* ■ *Acinetobacter sp*

Fuente: resultados de laboratorio, Depto. de microbiología, UNAN-León



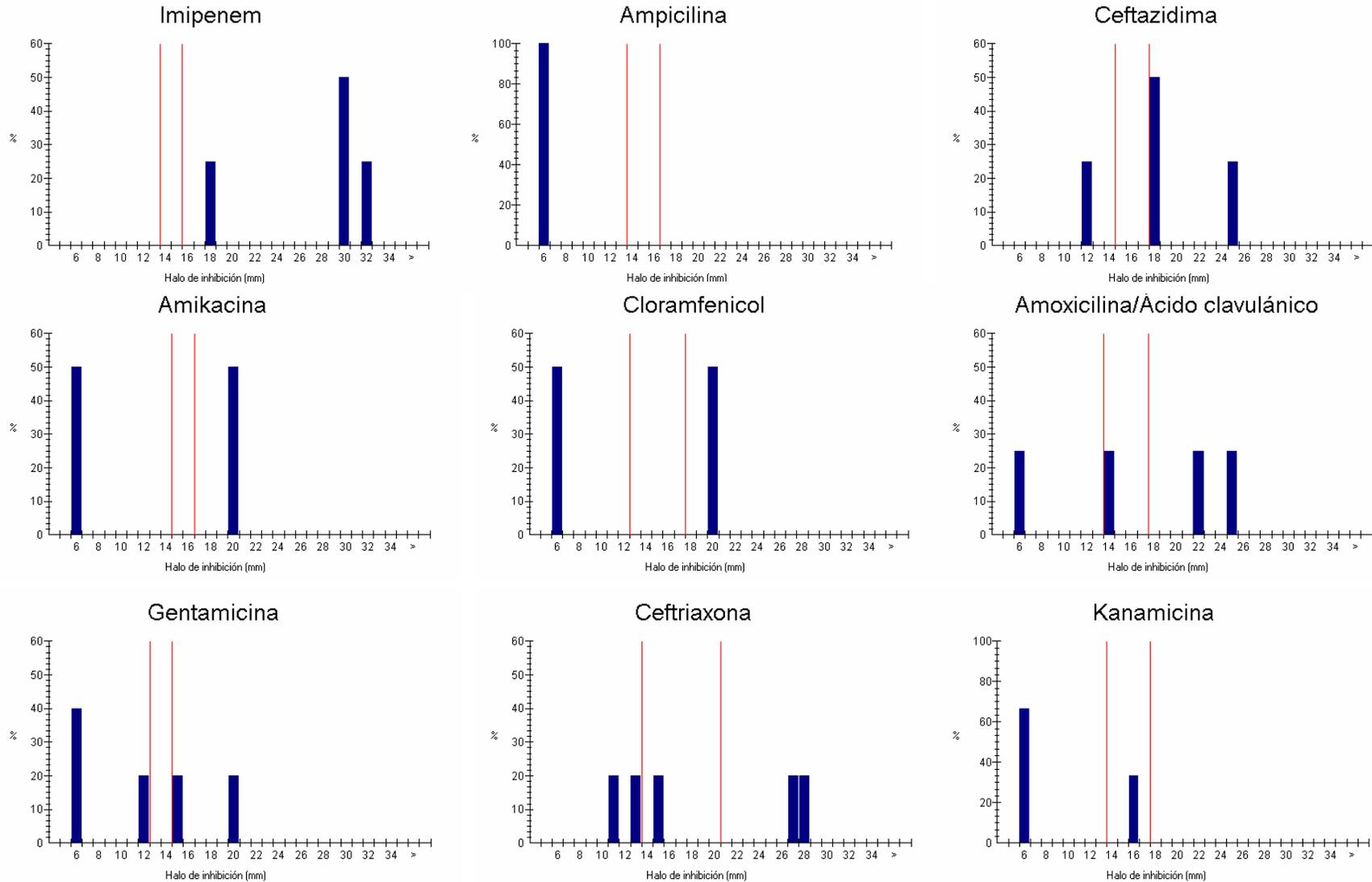
Gráfico 4
PERFIL DE RESISTENCIA EN *Estafilococo epidermidis*



Fuente: resultados de laboratorio, Depto. de microbiología, UNAN-León



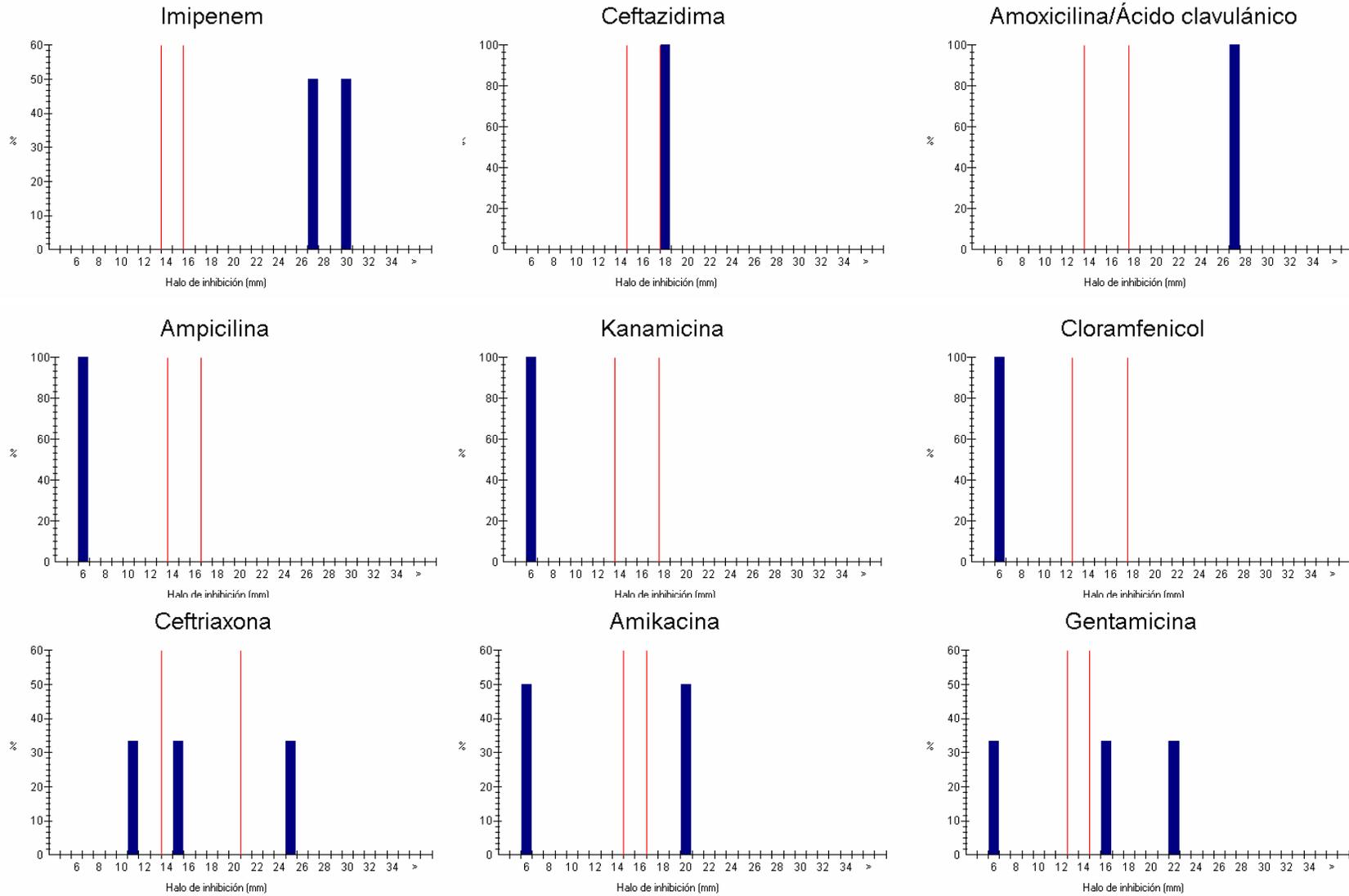
Gráfico 5 PERFIL DE RESISTENCIA DE *Pseudomona* sp.



Fuente: resultados de laboratorio, Depto. de microbiología, UNAN-León



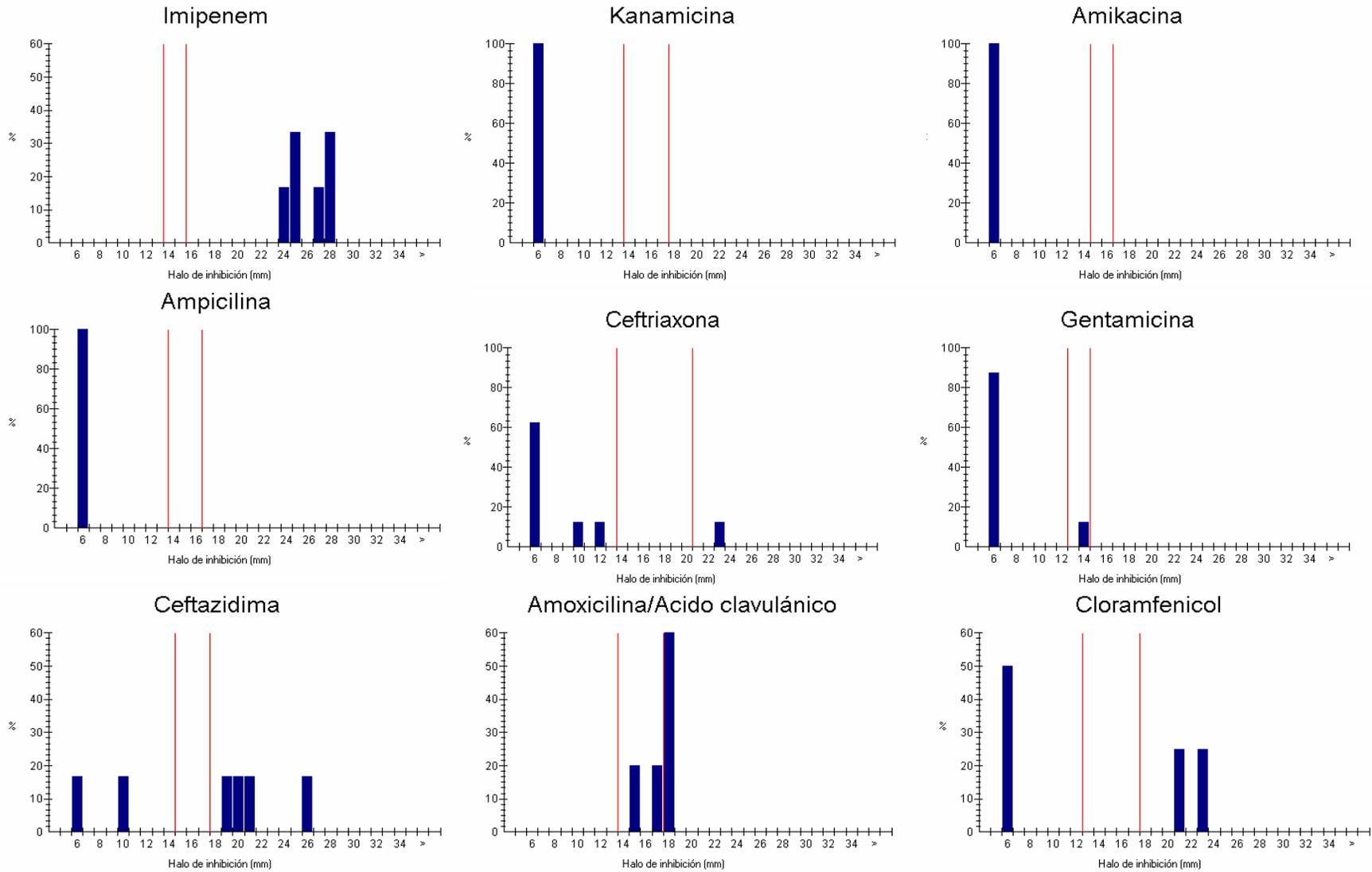
Gráfico 6 PERFIL DE RESISTENCIA DE *Escherichia coli*



Fuente: resultados de laboratorio, Depto. de microbiología, UNAN-León



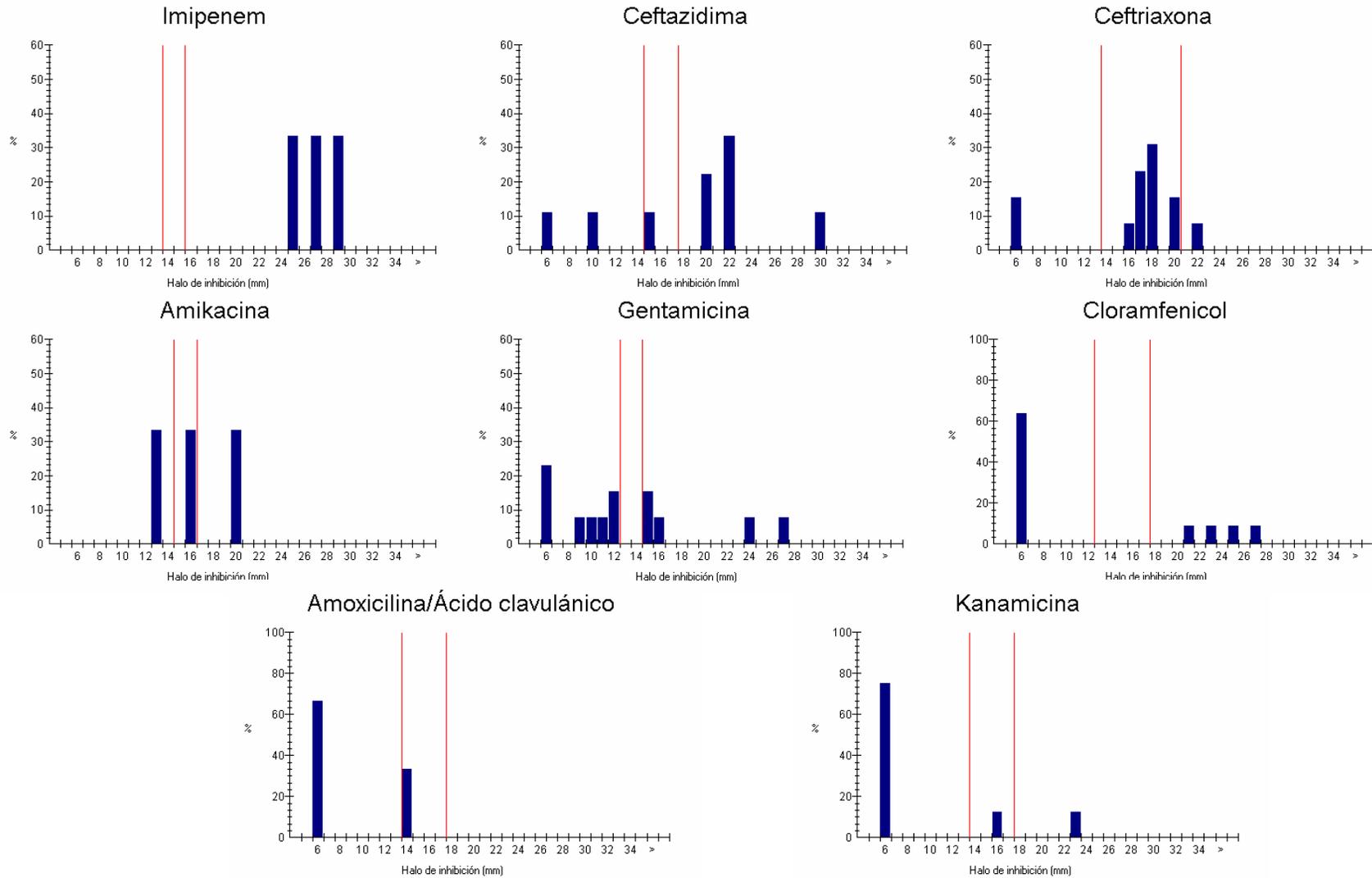
Gráfico 7 PERFIL DE RESISTENCIA DE *Klebsiella pneumoniae*



Fuente: resultados de laboratorio, Depto. de microbiología, UNAN-León



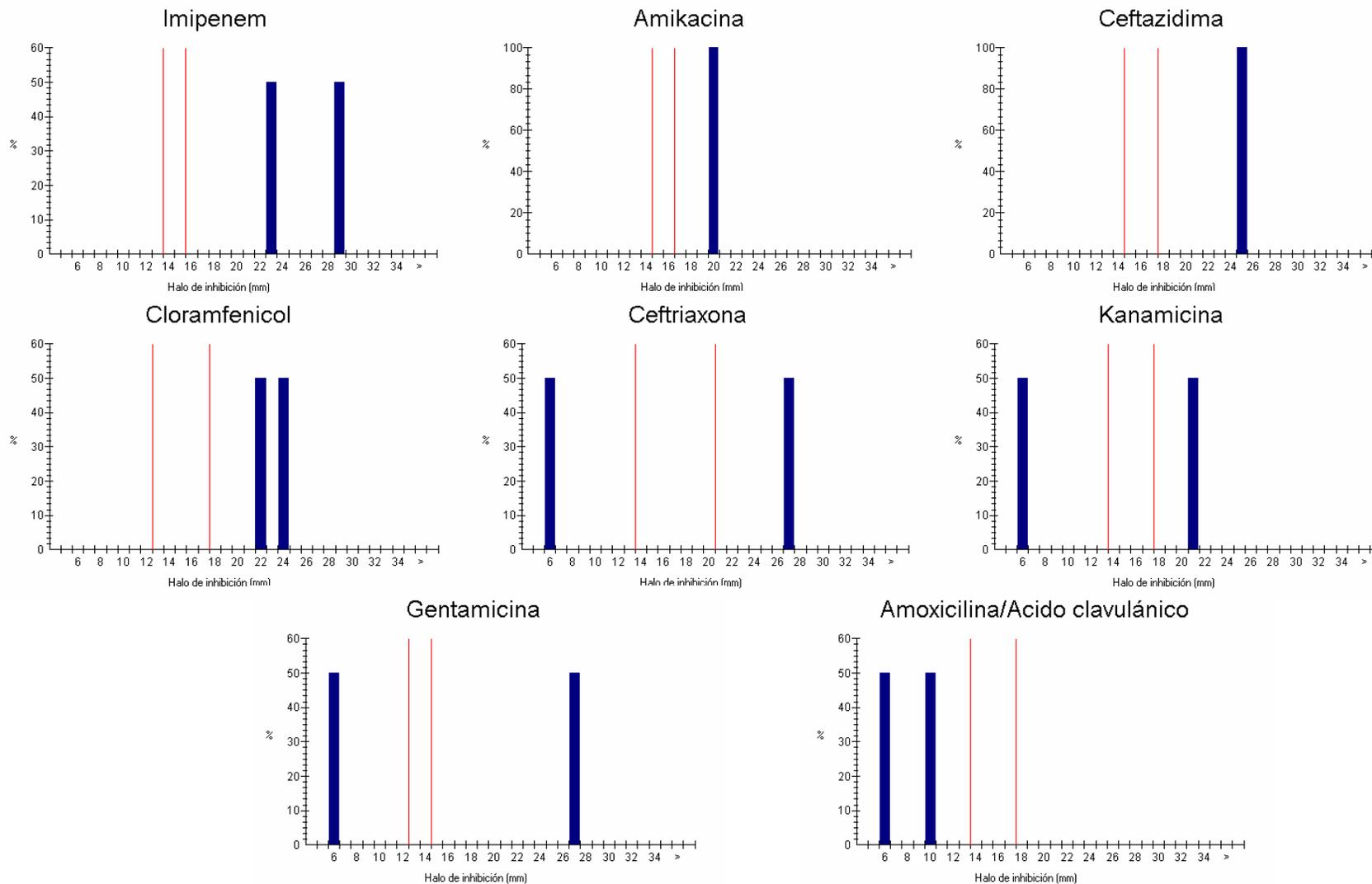
Gráfico 8
PERFIL DE RESISTENCIA DE *Acinetobacter* sp.



Fuente: resultados de laboratorio, Depto. de microbiología, UNAN-León



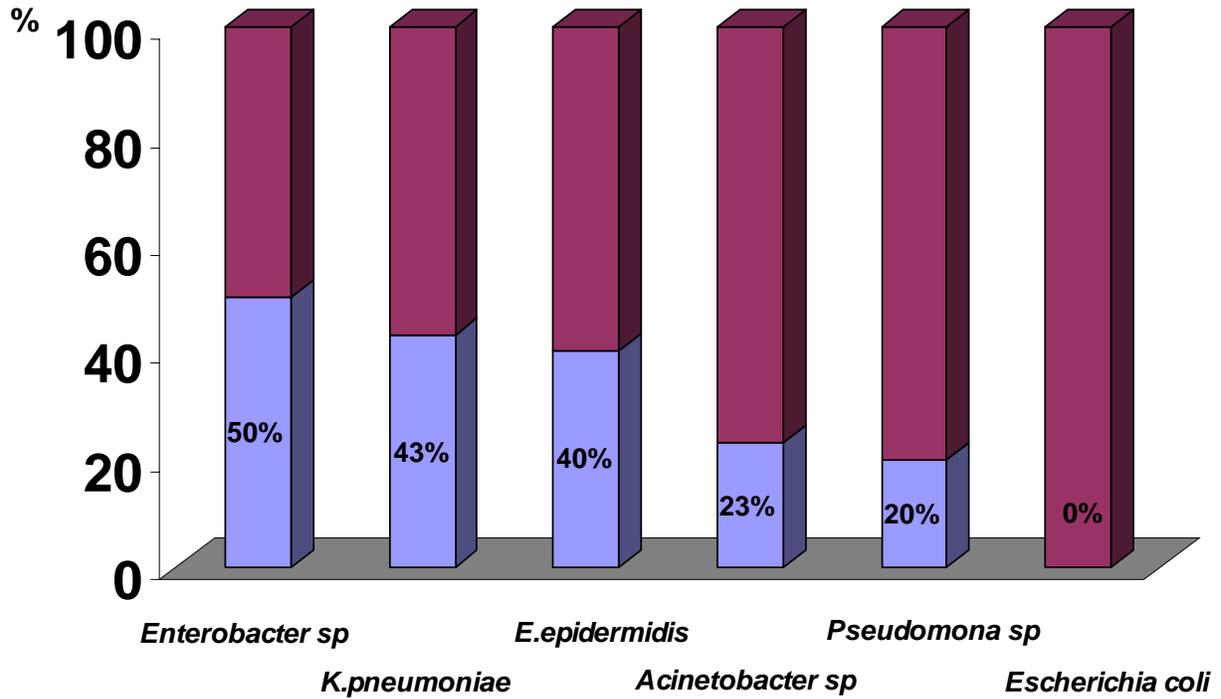
Gráfico9 PERFIL DE RESISTENCIA DE *Enterobacter sp*



Fuente: resultados de laboratorio, Depto. de microbiología, UNAN-León



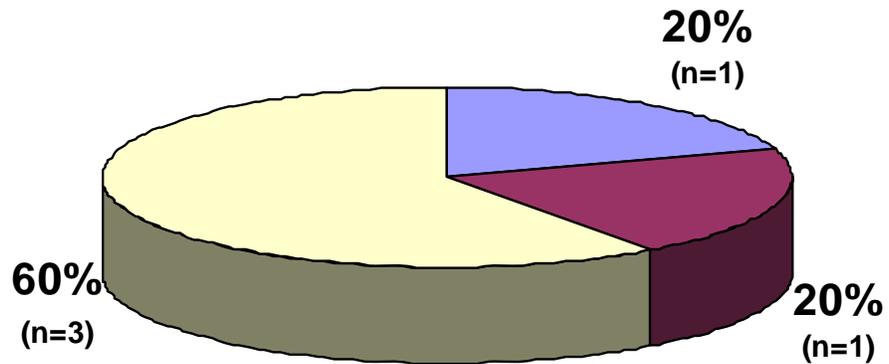
Gráfico 10
FRECUENCIA DE BACTERIAS MULTIRRESISTENTES AISLADAS



Fuente: resultados de laboratorio, Depto. de microbiología, UNAN-León



Gráfico 11
BACTERIAS ASILADAS EN LAS DEFUNCIONES POR SEPSIS NEONATAL



■ *Estreptococo del grupo B* ■ *Estafilococo epidermidis*
■ *Klebsiella pneumoniae*

Fuente: resultados de laboratorio, Dpto. de microbiología, UNAN-León