

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

HOSPITAL ESCUELA OSCAR DANILO ROSALES ARGÜELLO



**TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**Factores de riesgo de mortalidad por sepsis neonatal
en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello
durante 2006 y 2007.**

Autor: Dr. Carlos Augusto Rodríguez Urroz¹

Tutor: Dr. Ángel Tórrez²

¹ Médico Residente III Año de Pediatría

² Peditra Neonatólogo

INTRODUCCIÓN

Las infecciones neonatales causan alrededor de 1.6 millones de muertes anualmente en países desarrollados. Datos de Estados Unidos de Norteamérica mencionan tasas de incidencia de 1-5 casos por 1000 nacidos vivos.¹¹

La sepsis neonatal es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad infantil. Se le ha definido como un síndrome clínico caracterizado por signos sistémicos de infección, acompañado de bacteriemia en el primer mes de vida.¹

De acuerdo con el momento de inicio se ha dividido en sepsis temprana y tardía. Se han descrito como factores de riesgo para adquirir sepsis temprana bajo peso al nacer, sexo masculino, preeclampsia, hipoxia perinatal, rotura prematura prolongada de membranas amnióticas, fiebre materna, corioamnioítis y prematurez.^{2,3} La sepsis de inicio tardío se relaciona principalmente con procedimientos de diagnóstico invasivos o tratamiento durante el período de hospitalización.

Los gérmenes involucrados en su etiología son muy variables y dependen del lugar, tipo de institución y país, así como del período de estudio: los microorganismos Gram negativos son los más comunes y están principalmente representados por *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas* y *Salmonella*, de los gram positivos los más comúnmente aislados son *Staphylococcus aureus*, *estafilococos coagulasa negativos*, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*; en Estados Unidos de Norteamérica y Europa se ha reportado a *Streptococcus agalactiae* y *Escherichia coli* como los principales;³⁻⁵ otros estudios mencionan a *Staphylococcus epidermidis*;⁶ en países en desarrollo los gramnegativos constituyen la causa más frecuente;^{7,8} sin embargo en algunos reportes tanto el *Staphylococcus coagulasa negativo* como el *Staphylococcus aureus* ya ocupan el primer lugar.^{9,10}

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y pueden corresponder a otras patologías observadas en la etapa neonatal, principalmente en prematuros, por lo que el médico debe realizar un interrogatorio muy completo, un examen físico cuidadoso y apoyarse en estudios de laboratorio para estructurar de manera adecuada el diagnóstico, el cual se confirma al aislar un microorganismo patógeno en sangre.

La mortalidad por sepsis neonatal de inicio temprano es mayor comparada con la de inicio tardío.³

La incidencia reportada para sepsis neonatal varía de 7.1 a 38 por 1000 nacidos vivos en Asia, de 6.5 a 23 por 1000 nacidos vivos en Africa, y de 3.5 a 8.9 por 1000 nacidos vivos en América del Sur y El Caribe. En cambio, tasas reportadas en los Estados Unidos y Australasia varían de 1.5 a 3.5 por 1000 para sepsis temprana y aumenta a 6 por 1000 nacidos vivos para sepsis tardía.

La resistencia a los antibióticos comúnmente utilizados está emergiendo y constituye un importante problema nivel mundial. Para reducir la morbilidad y mortalidad neonatal global, estrategias de probada eficacia, tales como lavado de manos, restricción del uso de antibióticos, y racionalización de admisión a las unidades neonatales, necesitan ser implementadas.

JUSTIFICACIÓN

Se dispone a nivel internacional de estudios detallados entre el comportamiento que presentan recién nacidos sépticos,^{2, 4, 12, 14, 26} los que han sido capaces de predecir significativamente el riesgo de muerte a lo largo de su hospitalización en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

Por tanto, considero de sumo interés conocer qué factores de riesgo están relacionados a mayor morbilidad y qué factores están relacionados a mayor mortalidad por sepsis en recién nacidos, tanto vivos como fallecidos, según aspectos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio en nuestra Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles fueron los factores de riesgo asociados a mayor mortalidad por sepsis neonatal en la Sala de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello durante los años 2006 y 2007?

OBJETIVOS

Objetivo General:

Conocer los factores de riesgo para mortalidad por sepsis neonatal en la Sala de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello en la Ciudad de León entre 2006 y 2007.

Objetivos Específicos:

1. Averiguar los factores de riesgo para mortalidad por sepsis neonatal según características clínico-epidemiológicas existentes entre los recién nacidos sépticos ingresados a la Sala de UCIN del HEODRA.
2. Reconocer las características de laboratorio que resultaron ser factores de riesgo para mortalidad por sepsis neonatal existentes entre recién nacidos sépticos ingresados a la Sala de UCIN del HEODRA.

MARCO TEÓRICO

Las infecciones neonatales siguen siendo una de las principales causas de morbimortalidad en esta época de la vida. Entre ellas, las sepsis neonatales precoces tienen una importante preponderancia, por lo que la mayoría de unidades neonatales tienen estrategias para evaluar un posible proceso infeccioso.⁽⁵⁾

Las dos fuentes principales de infecciones son la madre y el medio ambiente de la sala de recién nacidos. La infección se adquiere a partir de la madre por vía transplacentaria, en el momento del parto o en el período postnatal. El recién nacido adquiere la infección después del nacimiento a partir de fuentes ambientales, tales como el personal médico y de enfermería, del equipo de ventilación, cuneros contaminados, venoclisis, etc.^(3, 5, 9)

La realización de pruebas de detección sistemática de sepsis ante la presencia de factores de riesgo de infección neonatal, aún en ausencia de síntomas en el recién nacido, tiene su justificación por la dificultad del diagnóstico clínico de sepsis neonatal ante la inespecificidad de los síntomas en esta época. En función de la sintomatología clínica principalmente, y de los datos de laboratorio habrá que instaurar un tratamiento antibiótico. La duda se plantea en qué hacer con los recién nacidos asintomáticos en los que en el hemocultivo aparece un microorganismo potencialmente patógeno característico de infección neonatal precoz.⁽⁶⁾

Las infecciones neonatales pueden clasificarse según el germen que la causa o por el momento en el que se produce el contagio. Casi todas las infecciones neonatales ocurren en la primera semana de vida y son consecuencia de la exposición a microorganismos de los genitales maternos durante el parto. Sin embargo, en los últimos decenios, con los avances en el cuidado intensivo neonatal y la supervivencia de neonatos de muy bajo peso, que requieren períodos de hospitalización muy prolongados, la incidencia de infección tardía ha aumentado en todas las unidades neonatales.⁽⁸⁾

La sepsis neonatal precoz se presenta generalmente como una enfermedad fulminante y multisistémica durante los primeros cuatro días de vida. Estos recién nacidos tienen historia de uno o más factores de riesgo obstétrico, tales como rotura prematura de membranas, parto prematuro, corioamnionitis, fiebre materna periparto; además, muchos de estos niños son prematuros o de bajo peso al nacer. Los gérmenes patógenos responsables se adquieren del canal del parto. La mortalidad es alta, entre 15 y 50%.^(2, 3, 4)

La enfermedad de presentación tardía puede ocurrir cerca del quinto día de vida, pero es más común después de la primera semana. Los recién nacidos pueden o no tener antecedentes de complicaciones obstétricas.^(2, 3)

Los factores de riesgo que llevan a una sepsis neonatal tardía varían según se trate de un recién que se ha ido de alta, donde su fuente infectante serán los familiares, o se trate de un recién nacido hospitalizado en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal, donde estará expuesto a los riesgos de infección nosocomial de acuerdo a los procedimientos invasivos a los que esté sometido. La enfermedad se desarrolla en forma más larvada, presentándose en $\frac{1}{3}$ de los casos como meningitis. En este período la morbilidad es menor variando entre 10-20%.^(2, 3, 8, 9)

Los agentes que provocan infección en el período neonatal varían según la epidemiología local de cada hospital y han variado también a través del tiempo.⁽¹⁰⁾

El Estreptococo betahemolítico grupo B es el germen más frecuente, en su presentación temprana es un germen muy agresivo, siendo el agente causal de entre 30 y 50% de los casos fatales. La infección se manifiesta generalmente durante el primer día de vida (90%). Clínicamente se presenta como una sepsis con o sin síndrome de dificultad respiratoria y en 5 a 10% de los casos hay una meningitis. En la presentación tardía la mortalidad es menor al 10% y el 50% desarrolla una meningitis.⁽¹⁾

Se calcula que entre 15-25% de las mujeres embarazadas están colonizadas (genital y anal) por este germen. La colonización periparto por estreptococo del grupo B se ha asociado con varias complicaciones maternas que incluye trabajo de parto prematuro, rotura prematura de membranas, endometritis, corioamnionitis, infecciones urinarias, fiebre intraparto o postparto, infecciones invasivas como bacteriemia y meningitis.^(1, 5)

En años recientes, dos cambios han sido demostrados en la epidemiología de las infecciones por SGB en neonatos. El primero es el incremento de la frecuencia con el cual el nuevo polisacárido tipo V es encontrado entre los SGB aislados colonizantes o infecciosos. Las colonias tipo V causan infecciones bacteriémicas de comienzo temprano y tardío pero no comparten el tropismo por las meninges, observadas por las colonias tipo III, y causan arriba del 15% de las infecciones de comienzo temprano. Este incremento prevalece en las colonias de SGB tipo V, acompañadas con una declinación proporcional en la prevalencia de las colonias tipo II, representa el primer cambio en la distribución del serotipo de las colonias en los últimos 25 años. El segundo cambio epidemiológico es la ocurrencia de enfermedades de SGB invasivas en infantes a una edad que excede los 3 meses, normalmente considerada la edad límite de susceptibilidad.^(5, 9)

La E. coli se asocia a meningitis neonatal; se adquiere en el canal del parto o en menor proporción por infección nosocomial. Las infecciones por E. coli no se ajustan a síndromes clínicos característicos. Aproximadamente 40% de las cepas de E. coli que provocan septicemia poseen antígeno capsular K1. En general, las características clínicas de la sepsis por E. coli son iguales a las observadas por otros patógenos. Se observa dificultad respiratoria en aproximadamente 73%, sobre todo cuando ocurre en la primer semana de vida. Las infecciones localizadas por E. coli han sido celulitis, neumonía, absceso pulmonar, empiema, osteomielitis, artritis séptica, infección urinaria, otitis media.^(7, 10)

Listeria monocytogenes se presenta en forma precoz o tardía. Frecuentemente subdiagnosticada por la posibilidad de confusión con Estreptococo en el laboratorio. La patogenia de las enfermedades es similar a las causadas por el estreptococo del grupo B. Puede desarrollarse una enfermedad fulminante y diseminada durante los primeros días de vida. El patógeno se adquiere por vía transplacentaria o por aspiración al momento del nacimiento y afecta múltiples órganos y sistemas. El paciente se encuentra con frecuencia con hipotermia, somnolencia y mala alimentación. La evacuación temprana de meconio en un niño prematuro sugiere infección por Listeria monocytogenes. Puede haber erupción de pequeñas pápulas de color salmón dispersas fundamentalmente en el tórax. La radiografía de tórax muestra una neumonitis espirativa en la mayoría de los casos. Son más frecuentes los serotipos Ia, Ib, IV b. puede presentarse una listeriosis entre la segunda y la quinta semana de vidas.^(5, 9)

El Staph. Aureus en general es de presentación tardía, puede adquirirse tanto como infección nosocomial, como por contactos familiares. La patogenicidad de esta bacteria se basa en su capacidad de invadir piel, sistema musculoesquelético y producir forúnculos, abscesos, adenitis.⁽⁶⁾

Es el principal agente causal de osteoartritis en el recién nacido. Es un patógeno adquirido frecuentemente en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal. Las características clínicas son inicio súbito de fiebre, diarrea, shock, hiperemia de las mucosas y erupción macular eritematosa difusa con descamación ulterior de manos y pies, que comienza aproximadamente al quinto o sexto día de la enfermedad. La tasa de mortalidad para los neonatos afectados por Staphilococos aureus es alrededor del 20%. Los niños de bajo peso al nacer tienen un riesgo máximo de muerte por esta infección.^(6, 9)

Los catéteres venosos o arteriales umbilicales y las vías venosas centrales son factores de riesgo para la bacteriemia estafilocócica.^(6, 9)

El aumento de las infecciones por *S. epidermidis* está en clara asociación con la mayor sobrevivencia de los recién nacidos de muy bajo peso con estadía prolongada en UCIN sometidos a procedimientos invasivos. Es responsable de alrededor del 10 al 27% de todos los casos de sepsis en las unidades de cuidados intensivos neonatales, pero puede representar hasta 55% de los casos de sepsis de inicio tardío en lactantes de muy bajo peso al nacer. Las manifestaciones clínicas de las infecciones por esta bacteria son similares a las causadas por otros patógenos que incluyen apnea, bradicardia e inestabilidad térmica, dificultad respiratoria, manifestaciones gastrointestinales.^(6, 9, 10)

Gérmenes patógenos emergentes en este grupo etéreo son *Streptococo pneumoniae*, *Streptococo* grupo A y *U. urealyticum*. Otros gérmenes como la *Pseudomona aeruginosa* y los gram negativos (*Klebsiella*, *Enterobacter*) se presentan principalmente en los hospitales.^(8, 9, 10)

El diagnóstico de sepsis neonatal es difícil de establecer sólo en base a criterios clínicos. El tratamiento sólo en atención a estos criterios y a factores de riesgo lleva a sobretratamiento. Se estima que por cada recién nacido infectado, 11 a 23 recién nacidos no infectados reciben tratamiento innecesario.⁽⁹⁾

El ataque temprano de la enfermedad ha sido definido cuando ocurre en las primeras 24 horas y los primeros siete días de nacido. Clínicamente la enfermedad se manifiesta por neumonía, sepsis, resfriado común, meningitis y bacteriemia asintomática. Es la infección aguda con manifestaciones tóxico-sistémico, ocasionadas por la invasión y proliferación de bacterias dentro del torrente sanguíneo y en diversos órganos que ocurre dentro de las primeras 4 semanas de vida y es demostrada por un hemocultivo positivo.⁽⁶⁾

El ataque tardío de la enfermedad, la meningitis fue recientemente estimada que ocurre en uno de cada tres casos comparado con el 5% de los casos de ataque temprano. Siendo esta la presentación más común para la enfermedad de comienzo tardío hasta en el 80 % de los casos, sin embargo otras presentaciones son comunes e incluyen bacteriemia sin foco reconocido, la enfermedad localizada en los tejidos blandos, compromiso cutáneo, conjuntivitis, huesos o articulaciones es una presentación encontrada en casi exclusivamente en los casos de comienzo tardío. ⁽¹⁾

El ataque tardío ocasionalmente ocurre después de tratamiento por alguna enfermedad de ataque temprano. ⁽³⁾ En niños con enfermedad de comienzo tardío más frecuentemente se aíslan SGB del tipo III (90 %), independientemente del foco de infección, a diferencia de una distribución igual de serotipos entre recién nacidos y lactantes asintomáticos colonizados por enfermedad de comienzo temprano sin meningitis. Las evidencias circunstanciales sugieren que los niños con enfermedad de comienzo tardío adquieren su SGB en el hospital; sin embargo, se han informado evidencias de adquisición posthospitalarias. ⁽⁶⁾

Los test de laboratorio útiles en el diagnóstico de sepsis neonatal deben ser muy sensibles y con un máximo valor predictivo negativo. ^(3, 6)

Factores de Riesgo:^(2, 4, 11)

Peso de nacimiento. Aislado constituye el más importante factor de riesgo en el desarrollo de la sepsis neonatal. Comparado con la incidencia general de infección, es de hasta 26 veces para el grupo de menos de 1000 gramos. El riesgo de infección para recién nacidos pretérmino es 8 a 10 veces mayor que para el recién nacido de término.

Rotura prematura de membranas. La incidencia de sepsis en los productos de madres con rotura prematura de membranas es de 1%. Si a la rotura prematura de membranas se agrega signos de amnionitis la incidencia sube 3-5%.

Colonización materna por *estreptococo betahemolítico* grupo B. Este factor acarrea un riesgo de sepsis neonatal de 1%. Se calcula que 15 a 25 % de las embarazadas se encuentran colonizadas por este germen. Actualmente existen diferentes esquemas de screening y manejo de estas madres, los que pretenden reducir la morbimortalidad por este agente mediante el uso de quimioprofilaxis ante o intraparto.

Asfixia perinatal: La asfixia perinatal definida como APGAR menor a 6 a los 5 minutos en presencia de rotura prematura de membranas se considera un importante predictor de sepsis.

Sexo masculino. Recién nacidos de sexo masculino tienen un riesgo 2 a 6 veces mayor que recién nacidos de sexo femenino.

El repertorio que tienen los recién nacidos para expresar enfermedad es muy limitado, lo que hace difícil basar un diagnóstico sólo en elementos clínicos, pero sí ayuda a aumentar o disminuir una evaluación previa de riesgo. Los signos y síntomas de infección en el recién nacido suelen ser útiles. Entre ellas destacan la inestabilidad térmica, el letargo y la dificultad en la alimentación, distensión abdominal y residuo gástrico bilioso, palidez terrosa de la piel, síndrome de dificultad respiratoria, signos de shock, síndrome convulsivo, hepatoesplenomegalia, signos de coagulación intravascular diseminada y signos localizados de infección de piel, cordón umbilical o articulaciones.

Es importante señalar que existen criterios objetivos que permiten sospechar una sepsis (fiebre o hipotermia, taquicardia, taquipnea, alteración de conciencia, oliguria, mala perfusión periférica e inestabilidad hemodinámica). El aislamiento bacteriano desde un fluido corporal normalmente estéril es el método más específico para establecer el diagnóstico de sepsis neonatal.⁽⁶⁾

Hemocultivos

El 98% de los cultivos que serán positivos se identifican a las 72 horas de incubación por métodos tradicionales. Las técnicas de cultivo automatizadas o semiautomatizadas que se basan en la detección de CO₂ producido por el metabolismo bacteriano, permiten informar positividad de Hemocultivos en menos de 24 horas. Con todo, la positividad de los Hemocultivos en sepsis neonatal no supera el 80 – 85% en los mejores centros, por lo que un resultado negativo en presencia de factores de riesgo y clínica compatible no descarta la infección. ^(6, 10)

Líquido cefalorraquídeo ^(1, 8)

El 15% de los recién nacidos con cultivos positivos en líquido cefalorraquídeo tiene Hemocultivos negativos y 1/3 de los recién nacidos sépticos desarrollará una meningitis.

En el grupo de recién nacidos asintomáticos que se evalúan por la presencia de factores de riesgo materno, el rendimiento de la punción lumbar es muy bajo, por lo que puede ser diferida en espera de resultados de otros exámenes de apoyo diagnóstico. En los recién nacidos sintomáticos debe ser parte de los exámenes de evaluación inicial. Signos de meningitis son la pleocitosis, proteinorraquia e hipogluorraquia, pero debe recordarse que los valores normales en líquido cefalorraquídeo difieren de los del lactante y niño mayor.

Urocultivo

De poco valor en las primeras 72 horas de vida. Si se toma en el mayor de 7 días debe ser por punción vesical, por la alta probabilidad de contaminación que tienen los cultivos tomados por recolector. ⁽⁷⁾

Aspirado Bronquial

Útil en las primeras 12 horas de vida, con una sensibilidad cercana al 50% en los niños que cursan con bronconeumonía. ^(9, 10)

Detección de antígenos bacterianos

Disponible para estreptococo *betahemolítico grupo B* y *E. coli*, test de aglutinación en látex en orina y líquido cefalorraquídeo. Hay reacciones cruzadas con otras especies bacterianas, por lo que puede producirse falsos (+) contaminación de orina (hasta 15%). Se describe sensibilidad muy variable 67-90%.⁽³⁾

Índices y recuentos leucocitarios

La cinética de los leucocitos y neutrófilos, ha sido estudiada en el recién nacido normal demostrándose que existen cambios dinámicos en las primeras 72 horas de vida, de manera que cada paciente debe compararse con una gráfica para establecer los límites de la normalidad.^(3, 9)

Dentro de los índices más estudiados se encuentran la relación leucocitos inmaduros / totales que se define como normal si es menor a: 0.16 al nacer; 0.12 a las 72 horas de vida; 0.2 durante todo el resto primer mes. El uso de estos valores tiene una sensibilidad entre 58-90%, según diferentes trabajos evaluados en un meta análisis.⁽³⁾

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE LABORATORIO PARA SEPSIS NEONATAL.⁽¹²⁾

DEFINITIVOS.

Cultivos positivos de sangre, orofaringe, piel, miocardio, LCR.

ALTAMENTE PROBABLES.

Demostración del antígeno bacteriano en sangre, orina.

PROBABLES.

Granulocitopenia absoluta, elevación de la relación formas en cayado / PMN, proteína C reactiva superior a 3 µg/ml, eritrosedimentación elevada, aumento de la IgM en suero, trombocitopenia.

POSIBLES.

Infiltrados pulmonares en radiografía de tórax similar a Enfermedad de membrana hialina.

Son pilares fundamentales el diagnóstico oportuno ya mencionado, el tratamiento antimicrobiano, la monitorización y la posibilidad de entregar apoyo multisistémico.⁽³⁾

El esquema antimicrobiano a utilizar depende de los posibles gérmenes involucrados y de la epidemiología local.^(3, 12) Si se trata de una sepsis neonatal el esquema debe cubrir gérmenes *Gram positivos* y negativos, y también *Lysteria*, utilizándose por lo general *ampicilina* y *aminoglicósidos*. Confirmada una infección por estreptococo *betahemolítico grupo B* puede utilizarse monoterapia con penicilina sódica.

Frente a infecciones intrahospitalarias se considera el uso de *cloxacilina* y *aminoglicósidos*.^(3, 12)

El uso de *cefalosporinas* de tercera generación se plantea frente al fracaso de tratamiento o frente a resistencia.⁽³⁾

Si hay infección intrahospitalaria por *S. epidermidis* la droga de elección es la *vancomicina*. Si se sospecha enterocolitis necrotizante deberá asociarse *cefalosporinas* o *aminoglicósidos* y *metronidazol*.^(3, 12)

La duración del tratamiento es variable: si el recién nacido se encuentra asintomático y sus cultivos son negativos a las 72 horas, debe considerarse la suspensión de la terapia. En presencia de Hemocultivos positivos o clínica muy sugerentes de infección con exámenes de laboratorio alterados, el tratamiento se realiza por un período de 7 a 10 días; casos especiales lo constituyen focos meníngeos

y articular donde la duración del tratamiento será de 14 y 21 días respectivamente.^(3, 6, 12)

La monitorización debe incluir vigilancia hemodinámica (presión arterial; diuresis, pulsos) y evaluación de función respiratoria (oximetría de pulso, gases arteriales), renal (balance hídrico, electrolitos plasmáticos, test de función renal), metabólico y del sistema de coagulación.⁽³⁾

La elección inicial de la antibioticoterapia debe tener en cuenta, el tipo o tipos de microorganismos que se recupera con mayor frecuencia en el reten, la sensibilidad del germen al antimicrobiano, la localización de la infección, la posibilidad de obtener una concentración bactericida del antibiótico en el foco infeccioso y por último la toxicidad de los mismos.^(3, 9, 11)

La terapia de apoyo multisistémico incluye la conexión oportuna a ventilación mecánica, el uso de expansores plasmáticos, la asociación de drogas vasoactivas (*dopamina-dobutamina*). Debe manejarse la insuficiencia renal aguda si se presenta y una posible coagulación intravascular diseminada. Deberá intentarse mantener un estado metabólico normal, pH, calcemia y glicemia.

Una vez estabilizado el paciente considerar apoyo nutricional intensivo para frenar catabolismo desencadenado por una infección severa.

Terapias coadyuvantes ⁽¹²⁾

Además del tratamiento convencional se han propuesto diversas terapias coadyuvantes que se basan en el reconocimiento de que el recién nacido se comporta como un inmunodeprimido (celular y humoral) frente a la infección.

Inmunoglobulinas intravenosas. Su uso rutinario no se recomienda. Pudiera ser de utilidad como profilaxis en el recién nacido de muy bajo peso en niveles bajos del IgG y con infecciones recurrentes.

Transfusión de neutrófilos y uso de factores estimulados de crecimiento de granulocitos (G-CSF y GM-CSF). Se han utilizado la transfusión en recién nacidos neutropénicos, con algunos resultados favorables si ésta se realiza en etapas muy tempranas de la enfermedad. Esto se encuentra aún en investigación.

Exanguinotransfusión. Aunque ocasionalmente se ha observado útil, debe ser considerado aún un tratamiento experimental hasta que estudios clínicos controlados demuestren su seguridad y eficacia en neonatos.

Hemofiltración y filtración arterio-venosa continua. Fundamentalmente para revertir Insuficiencia Renal Aguda secundaria a sepsis y eventualmente para remover productos tóxicos y *citoquinas*. Se considera experimental.

TRATAMIENTO DE APOYO (3, 8, 9)

- 1.- Mantener al recién nacido en un ambiente térmico neutro: Evitar hipotermia.
- 2.- Administración de oxígeno húmedo y tibio (según esté indicado).
- 3.- Administración de líquidos y electrolíticos por vía parenteral.
- 4.- Alimentación parenteral.
- 5.- Suspender en forma transitoria la administración de alimentos por vía oral.
- 6.- Control (monitoreo electrónico en forma ideal) de los signos vitales del bebé, las cuales ponen de sobreaviso al médico acerca de cualquier alteración en el estado del niño.
- 7.- Evitar los episodios de apneas: colchón de apneas.
- 8.- Estar atento ante aparición de complicaciones, tales como: shock, hemorragia suprarrenal, CID, acidosis, hipotermia, hipoglicemia, hiponatremia, cuya corrección a tiempo produce mejorías espectaculares en el niño.

Las indicaciones para el tratamiento con antibióticos en caso de un niño con presunta infección (sospecha de sepsis), son diversas; no obstante existe un acuerdo general en cuanto a que los “antibióticos profilácticos” no tienen mérito alguno durante el período neonatal y hasta pueden resultar perjudiciales. Se deben prescribir los

antibióticos en caso de infección franca y sólo cuando los datos clínicos y los antecedentes sugieren infección probable o un riesgo muy grande de ésta. Estos estados podrían ser ^(3, 9, 12):

- 1.- Rotura de las membranas 24 horas o más antes del parto.
- 2.- Infección materna en el momento del parto o poco antes: fiebre. Líquido amniótico fétido, infecciones urinarias, infecciones vaginales, etc.
- 3.- En casos de dificultad respiratoria, donde no ha sido posible establecer la etiología de ésta.
- 4.- Procedimientos quirúrgicos en el periodo neonatal.
- 5.- Brotes epidémicos.

DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudio:

Se realizó un estudio analítico de caso/control, retrospectivo y de corte transversal en el que se comparó el comportamiento clínico-epidemiológico y de laboratorio de los recién nacidos con sepsis que sobrevivieron con el de los que fallecieron.

Lugar y período de realización:

Se realizó en el Servicio de UCIN del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello de León con los recién nacidos con sepsis del período 2006 a 2007.

Unidad de estudio:

Los recién nacidos diagnosticados con sepsis, tanto fallecidos como vivos, que fueron atendidos en el Servicio de UCIN del HEODRA, considerándose como casos los recién nacidos sépticos que fallecieron y como controles los recién nacidos sépticos que vivieron durante el período en mención.

Universo:

Fue constituido por los recién nacidos diagnosticados con sepsis, tanto fallecidos como vivos, que fueron atendidos en el Servicio de UCIN del HEODRA durante el período en mención.

Criterios de inclusión:

Todo recién nacido ingresado a UCIN durante el período 2006 a 2007 que cumplió con los siguientes criterios:

- Edad \leq 28 días.
- Un mínimo de dos datos clínicos sugestivos de infección sistémica.
- Al menos dos de los siguientes datos:
 - Hemograma.
 - Uroanálisis.

- Glicemia.

Fuente de información:

La información se obtuvo de fuentes secundarias:

- Libro de registro de ingresos y egresos del Servicio de UCIN-HEODRA.
- Expediente clínico del recién nacido.

Técnicas e instrumento de recolección de la información:

Se elaboró un instrumento de recolección de datos (ficha anexa) que contenía las variables en estudio para cada recién nacido involucrado en el estudio.

Los datos se obtuvieron de los expedientes y se recolectaron en el instrumento de recolección de datos diseñada para tal fin.

Método de análisis de los datos:

Las variables se introdujeron en una base de datos en el Sistema Epi-Info v. 3.3.2, a partir del cual se analizaron las variables en estudio.

Se compararon las variables de interés entre los dos grupos (fallecidos y vivos). Se utilizó chi cuadrado para el análisis de las variables en estudio. En todos los análisis se consideró como significativo un valor de $p < 0.05$.

VARIABLES:

Generales:

- Edad gestacional
- Edad extrauterina
- Sexo
- Peso
- Sufrimiento fetal agudo
- Rotura prematura de membranas
- Infección materna

Clínicas:

- Distrés respiratorio
- Trastornos hemodinámicos
- Apneas
- Crisis convulsivas
- Hipotonía
- Fontanela abombada
- Hepato-esplenomegalia
- Distermias
- Ictericia
- Alteraciones gastrointestinales
- Alteraciones en la hemostasia
- Cianosis
- Trastorno vasomotor

De laboratorio:

- Alteraciones hematológicas
- Examen General de Orina
- Glicemia

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	INDICADORES	CONCEPTO
Generales		
Edad gestacional	< 30 semanas 30-34 semanas 35-36 semanas 37-41 semanas >41 semanas	Edad gestacional en semanas del recién nacido estimada por capurro.
Edad extrauterina	≤ 1 semana >1 semana	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta que aparecen datos de infección en el recién nacido.
Sexo	Masculino Femenino	Condición orgánica que distingue el macho de la hembra.
Peso	<1500 gramos 1500-2499 gramos 2500-3999 gramos ≥ 4000 gramos	Peso del recién nacido al nacimiento.
Rotura prematura de membranas	Si No	Existencia o no de RPM antes del nacimiento del recién nacido.
Infección materna	Si No	Si la madre presenta datos clínicos y de laboratorio que comprueben infección materna.
Sufrimiento fetal agudo	Si No	Si hay datos que sugieran o confirmen sufrimiento fetal agudo antes del nacimiento.

Clínicas		
Distrés respiratorio	Si No	Presencia de hallazgos clínicos de alteración en el puntaje de Silverman Andersen y de aumento en la frecuencia respiratoria en el neonato.
Trastornos hemodinámicos	Si No	Presencia de datos de deshidratación, hipotensión, llenado capilar prolongado, taquicardia, oliguria, edema, en el neonato.
Apneas	Si No	Presencia de cese de la respiración acompañada de bradicardia y cianosis en el neonato.
Crisis convulsivas	Si No	Presencia de convulsiones en el neonato
Hipotonía	Si No	Presencia de disminución del tono muscular en el neonato.
Fontanela abombada	Si No	Presencia de abombamiento fontanelar en el neonato.
Hepatoesplenomegalia	Si No	Presencia de visceromegalia en el neonato.
Distermias	Si No	Presencia de mal control térmico en el neonato.
Ictericia	Si No	Presencia de ictericia en el neonato.
Alteraciones gastrointestinales	Si No	Confirmación de vómitos, rechazo de la vía oral, distensión abdominal en el neonato.
Alteraciones en la hemostasia	Si No	Presencia de petequias, sangrado, en el neonato.

Cianosis	Si No	Presencia de coloración azulada de piel y/o mucosas en el neonato.
Trastorno vasomotor	Si No	Presencia de alguna evidencia clínica de trastorno vasomotor y/o palidez de piel y mucosas en el neonato.
Laboratorio		
Alteraciones hematológicas	Leucocitosis Leucopenia Bandemia Anemia Plaquetopenia	Evidencia de alteraciones hematológicas que afectan las tres series en el Hemograma del neonato.
Examen General de Orina	Normal Patológico	Evidencia de una alteración en el EGO del neonato que nos oriente a una infección del TGU.
Glicemia	Baja Normal Elevada	Medición de glucosa sérica en el neonato séptico.

RESULTADOS

Al analizar las características generales de los Recién Nacidos sépticos ingresados a la Sala de UCIN-HEODRA durante los años 2006 y 2007 se encontraron los siguientes resultados:

- o La edad gestacional más afectada en los casos de los RN sépticos vivos fue la comprendida entre las 37-41 semanas de gestación con un 57%, mientras que la edad gestacional más afectada entre los fallecidos fue la comprendida entre las 30-34 semanas de gestación con un 46%, con valor de χ^2 de 63,88 y un valor de p de 0,0000 .

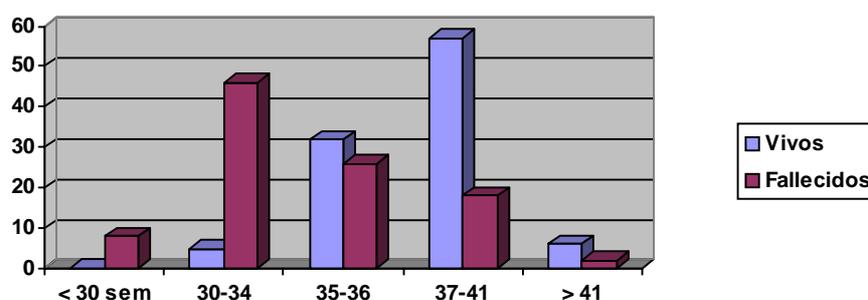


Gráfico 1. Edad gestacional de RN sépticos en UCIN-HEODRA entre 2006 y 2007.

- o La edad extrauterina reportó una afectación por sepsis en los mayores de una semana de vida con un 66% en los casos de los RN sépticos vivos, en comparación con el 72% de menores de una semana encontrados entre los RN sépticos fallecidos con χ^2 de 28,98 y un valor de p de 0,0000 .

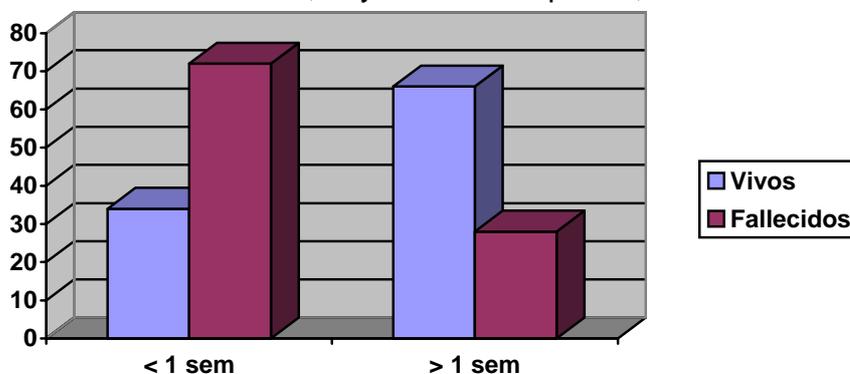


Gráfico 2. Edad extrauterina de RN sépticos en UCIN-HEODRA entre 2006 y 2007.

- En relación al sexo de los RN sépticos, el sexo masculino se presentó en un 52% de los vivos y en un 64% de los que fallecieron con un χ^2 de 2,96 y un valor de p de 0,0856.

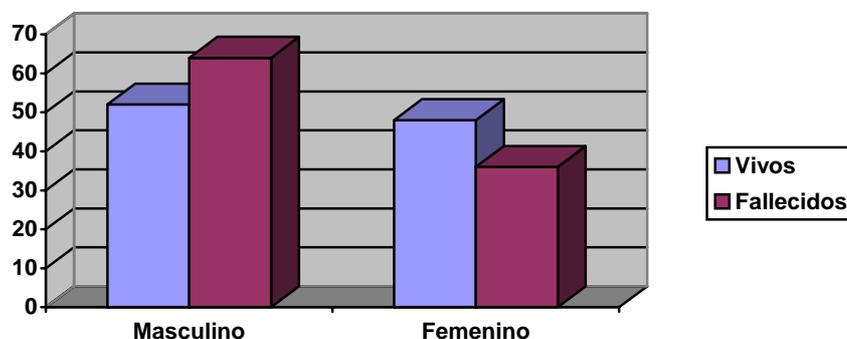


Gráfico 3. Sexo de RN sépticos en UCIN-HEODRA entre 2006 y 2007.

- Con relación al peso al nacer se encontró que los RN sépticos vivos tuvieron un 56% de casos entre los 2500-3999 g, en comparación con los RN sépticos fallecidos que tuvieron un 45% entre los 1500-2499 g con un χ^2 de 52,40 y un p de 0,0000.

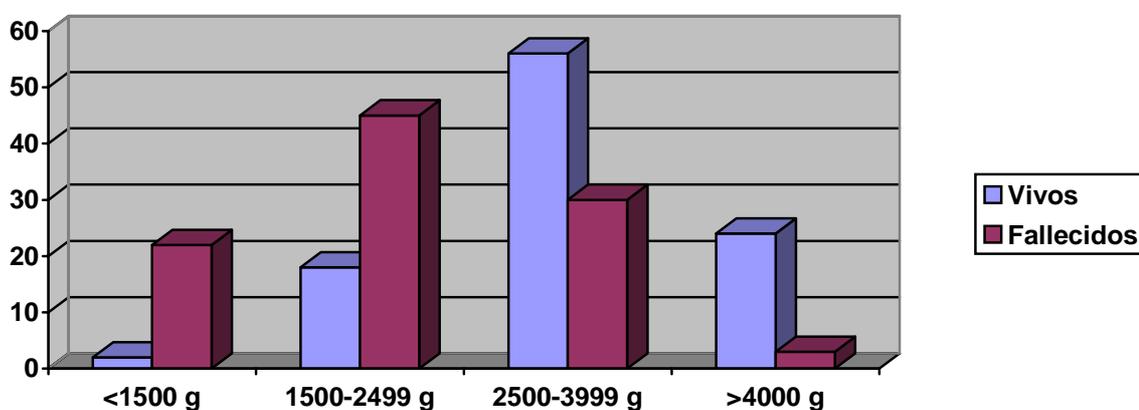


Gráfico 4. Peso de RN sépticos en UCIN-HEODRA entre 2006 y 2007.

- Al revisar los antecedentes de RPM encontramos que 74% de los RN sépticos que vivieron no tenía antecedentes de RPM y que en el grupo de RN sépticos fallecidos un 62% tampoco tenía antecedentes de RPM, con un χ^2 de 3,31 y un valor de p 0,0689.

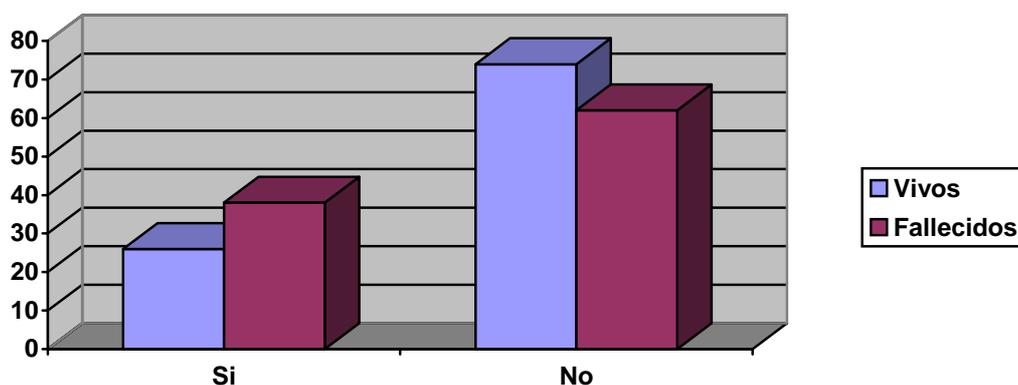


Gráfico 5. Antecedentes de RPM en RN sépticos en UCIN-HEODRA entre 2006 y 2007.

- Así también predominó la no existencia de Infección materna en ambos grupos en estudio, 79% de los que vivieron y 74% de los que fallecieron, con un χ^2 de 0,70 y un valor de p de 0,4044.

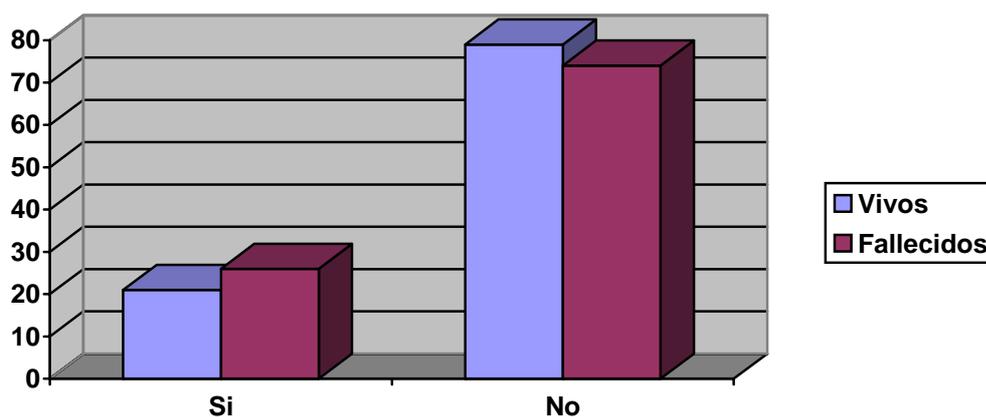


Gráfico 6. Antecedentes de Infección materna en RN sépticos en UCIN-HEODRA entre 2006 y 2007.

- o En relación a los antecedentes de SFA, también predominó el que no hubiese SFA en los dos grupos en estudio, con 94% de los que vivieron y un 86% de los que fallecieron, con un χ^2 de 3,56 y un valor de p de 0,0593.

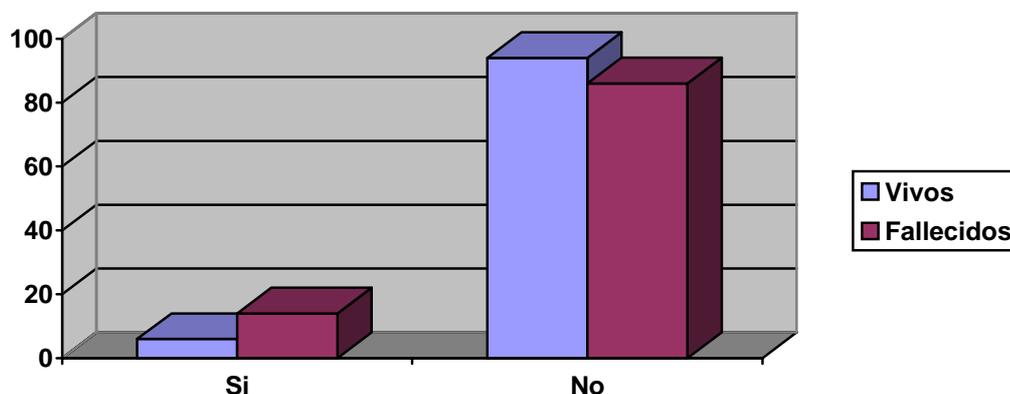


Gráfico 7. Antecedentes de SFA en RN sépticos en UCIN-HEODRA entre 2006 y 2007.

	Vivos (n=100)	Fallecidos (n=100)	χ^2 (IC 95%)	P
Edad gestacional				
Edad	37-41 sem (57)	30-34 sem (46)	63,88	0,0000
Edad extrauterina				
Edad	> 1 sem (66)	≤ 1 sem (72)	28,98	0,0000
Sexo (Masc)	52	64	2,96	0,0856
Peso	2500-3999 g (56)	1500-2499 g (45)	52,40	0,0000
RPM	26	38	3,31	0,0689
Infección materna	21	26	0,70	0,4044
SFA	6	14	3,56	0,0593

Tabla 1. Características generales de los RN sépticos en UCIN-HEODRA entre 2006 y 2007.

Con relación a las características clínicas, se encontraron los siguientes resultados:

- El distrés respiratorio apareció en un 90% de los que vivieron vs un 95% de los que fallecieron con un χ^2 de 1,80 y un p de 0,1795 , los trastornos hemodinámicos aparecieron en un 84% de los que vivieron vs un 96% de los que fallecieron con un χ^2 de 8,00 y un p de 0,0047, mientras que la cianosis surgió en un 86% de los que vivieron vs un 93% de los que fallecieron con χ^2 de 2,61 y un valor de p de 0,1064.
- Las apneas surgieron en un 46% de los que vivieron vs un 86% de los que fallecieron con un χ^2 de 35,65 y un p de 0,0000, la hipotonía apareció en un 44% de los que vivieron vs un 64% de los que fallecieron con un χ^2 de 8,05 y un p de 0,0045, la hepatoesplenomegalia apareció en un 76% de los vivos vs un 90% de los fallecidos con un χ^2 de 6,95 y un p de 0,0084, las distermias aparecieron en un 52% de los vivos vs un 86% de los fallecidos con un χ^2 de 27,02 y un p de 0,0000, la ictericia surgió en 76% de los vivos vs un 84% de los fallecidos con un χ^2 de 2,00 y un valor p de 0,1573, las alteraciones gastrointestinales aparecieron en un 76% de los vivos vs un 90% de los fallecidos con un χ^2 de 6,95 y un p de 0,0084, los trastornos de la hemostasia se dieron en un 70% de los vivos vs un 92% de fallecidos con un χ^2 de 15,72 y un valor p de 0,0001, mientras que los trastornos vasomotores surgieron en un 74% de los vivos vs un 90% de los fallecidos con un χ^2 de 8,67 y un valor de p de 0,0032.
- Las crisis convulsivas surgieron en un 20% de los que vivieron vs un 24% de los que fallecieron con χ^2 de 0,47 y un p de 0,4947, mientras que la fontanela abombada apareció en un 6% de los vivos y 14% de los fallecidos con un χ^2 de 3,56 y un valor de p de 0,0593.

	Vivos (n=100)	Fallecidos (n=100)	X ² (IC 95%) 3,841	P
Distrés respiratorio	90	95	1,80	0,1795
Trastornos Hemodinámicos	84	96	8,00	0,0047
Apneas	46	86	35,65	0,0000
Crisis convulsivas	20	24	0,47	0,4947
Hipotonía	44	64	8,05	0,0045
Fontanela abombada	6	14	3,56	0,0593
Hepatoesplenomegalia	76	90	6,95	0,0084
Distermias	52	86	27,02	0,0000
Ictericia	76	84	2,00	0,1573
Alteraciones Gastrointestinales	76	90	6,95	0,0084
Alteraciones en la Hemostasia	70	92	15,72	0,0001
Cianosis	86	93	2,61	0,1064
Trastorno vasomotor	74	90	8,67	0,0032

Tabla 2. Características clínicas de los RN sépticos en UCIN-HEODRA entre 2006 y 2007.

Con respecto a las características de laboratorio, se encontraron los siguientes resultados:

- o La leucocitosis se presentó en el 48% de los recién nacidos sépticos vivos y en 24% de los fallecidos, mientras que la leucopenia se presentó en el 20% de los que vivieron contra un 56% de los que fallecieron, χ^2 de 12,5 y 27,5 con valores de p de 0,0004 y 0,0000 respectivamente.

- o La anemia se presentó en el 52% de los RN sépticos que vivieron contra un 82% de los que fallecieron con un χ^2 de 20,35 y p de 0,0000. La plaquetopenia se observó en el 26% de los que vivieron vs un 57% de los que fallecieron con un χ^2 de 19,79 y un valor de p de 0,0000.
- o El EGO patológico se presentó en 24 de 30 RN sépticos que vivieron vs 23 RN sépticos que fallecieron para un χ^2 de 7,89 y un p de 0,005, mientras que la glicemia elevada se dio en 46% de los que vivieron vs un 52% de los que fallecieron con un χ^2 de 0,72 y un p de 0,3960.

	Vivos	Fallecidos	χ^2 (IC 95%) 3,841	P
Leucocitosis	48	24	12,50	0,0004
Leucopenia	20	56	27,50	0,0000
EGO (Patológico)	24 (n=30)*	23 (n=28)*	7,89	0,0050
Glicemia (Elevada)	46	52	0,72	0,3960
Anemia	52	82	20,35	0,0000
Plaquetopenia	26	57	19,79	0,0000

Tabla 3. Características de laboratorio de los RN sépticos en UCIN-HEODRA entre 2006 y 2007.

*No todos los RN cuentan con un reporte de EGO en el expediente.

DISCUSIÓN

Entre los años 2006 y 2007 se registró un total de 5137 nacidos vivos, de ellos 556 ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, de estos hubo un registro de 506 recién nacidos en los que se diagnóstico sepsis, y del total de estos ingresos 370 recién nacidos fallecieron en ese período por causas diversas, 350 de ellos teniendo como causa básica sepsis. Teniendo una tasa de mortalidad de 72.02 por 1000 nacidos vivos, la cual es casi similar a la tasa de mortalidad nacional estimada por ESDENIC en 71,8 por 1000 nv.¹³

Del total de 506 recién nacidos sépticos se escogió una muestra representativa de 200 recién nacidos sépticos, de ellos 100 que vivieron (grupo 1) y otros 100 que fallecieron (grupo 2) durante ese período.

Al efectuar el análisis bivariado, encontramos dentro de las variables generales lo siguiente:

La menor edad gestacional, la menor edad extrauterina y el menor peso al nacimiento [(χ^2 63,88 y p 0,0000), (χ^2 28,98 y p 0,0000) y (χ^2 52,40 y p 0,0000), respectivamente] fueron significativamente mayores en el grupo de RN sépticos fallecidos. Esto coincide con un estudio de 8 años realizado en México¹⁴ y que también coincide con la literatura internacional^{23, 24} que documenta que estos 3 factores están más relacionados con la mortalidad neonatal, y mucho más cuando se trata de RN sépticos.

El sexo masculino, la rotura prematura de membranas, la infección materna, el sufrimiento fetal agudo, si bien es cierto que resultaron ser mayores en el grupo de RN sépticos fallecidos, pero no demostraron ser estadísticamente significativos en nuestro estudio, lo que no coincide con estudios realizados anteriormente.²⁶

Al revisar los resultados de las características clínicas encontramos lo siguiente:

Dentro de los datos clínicos asociados con mayor mortalidad en nuestro estudio y que, además poseen significancia estadística entre el grupo de fallecidos, están los trastornos hemodinámicos, apneas, hipotonía, hepatoesplenomegalia, distermias, alteraciones gastrointestinales, en la hemostasia y trastornos vasomotores. Las alteraciones en la hemodinamia, la hemostasia y los cambios vasomotores se observan en pacientes con choque, que, de alguna forma, son algunos de los eventos finales en los pacientes críticos y explican bien su presencia en el grupo de fallecidos. En casos de infección severa, principalmente por gramnegativos, existe aumento de la permeabilidad capilar y el líquido a nivel pulmonar puede fugarse, disminuyendo la hematosis, con lo que también se incrementa el trabajo ventilatorio y posteriormente se presentan las apneas.^{2, 3, 15}

El distrés respiratorio y la cianosis demostraron estar más frecuentemente asociadas a mortalidad, pero no resultaron ser estadísticamente significativas al diferenciarla entre los grupos de RN sépticos vivos vs fallecidos en nuestro estudio. Esto se explica en el hecho de que la dificultad respiratoria también es una característica inicial de muchas patologías, puesto que, por un lado, se encuentran aumentados los requerimientos energéticos y por lo tanto de oxígeno por todos los tejidos,²⁵ y por otro, el mayor metabolismo lleva a mayor producción de desechos, entre ellos el bióxido de carbono, con lo que aumenta el trabajo ventilatorio y la cantidad de carboxihemoglobina circulante, esto en el período neonatal se puede encontrar en un sin fin de patologías y, por tanto, no son exclusivas de la sepsis. También existen estudios que citan que la dificultad respiratoria no se correlacionan directamente con la severidad de la enfermedad,^{20, 21} lo cual también se confirma con el Score para la Fisiología Neonatal Aguda.²²

Las crisis convulsivas, el abombamiento fontanelar y la ictericia también se encontraron más frecuentemente en el grupo de RN sépticos fallecidos, pero tampoco resultaron ser estadísticamente significativos. Esto está explicado porque además de la sepsis algunos de los RN sépticos también tenían asociados trastornos metabólicos, encefalopatía hipóxica-isquémica e incompatibilidades sanguíneas que no necesariamente tenían como factor desencadenante la sepsis.

En relación a los resultados de laboratorio, se encontró que:

La leucocitosis, la leucopenia, la anemia y la plaquetopenia demostraron estar más asociados a mortalidad por sepsis y resultaron ser estadísticamente significativos. Estas manifestaciones hematológicas han sido señaladas por diversas literaturas como factores diagnósticos de sepsis y pronósticos de mortalidad,^{16, 17, 18, 27, 28, 30} lo cual coincidió con nuestro estudio.

El Examen General de Orina reportó que la mayoría resultó patológico en el grupo de RN sépticos vivos, pero este resultado no es estadísticamente significativo, esto no coincide con otros estudios^{31, 32} en donde inferimos que tiene una relevancia la poca cantidad de muestra recogida, pues no a todos los RN se les practicó dicho examen y por tanto, no es muy fiable. La glicemia elevada se reportó en nuestro estudio al igual que en otro realizado anteriormente³³ como predominante en el grupo de RN sépticos fallecidos, sin embargo en nuestro estudio no resultó ser estadísticamente significativo, esto explicaría que tanto los vivos como los fallecidos tienen casi similares posibilidades de presentar alteraciones en el metabolismo de la glucosa.

Este estudio tuvo la limitante de ser retrospectivo y que los datos obtenidos fueron sólo los asentados en el expediente clínico, sin tener la posibilidad de buscar datos intencionadamente.

CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos se concluye lo siguiente:

1. En las características epidemiológicas existe una tendencia en el comportamiento de la mortalidad por sepsis neonatal en la UCIN-HEODRA a ser más predominante en los grupos de menor edad gestacional, los de menor edad extrauterina, los de menor peso al nacer, no así con el sexo masculino, antecedentes de RPM e infección materna y SFA, que si bien es cierto son un poco mayores que el grupo de los RN sépticos vivos, pero no son significativamente estadísticos.
2. En las características clínicas el distrés respiratorio, la ictericia y la cianosis demostraron ser bastante frecuentes tanto en el grupo de RN sépticos vivos como de fallecidos y no ser significativamente estadísticos. Los trastornos hemodinámicos, las apneas, la hipotonía, la hepatoesplenomegalia, las distermias, las alteraciones gastrointestinales y en la hemostasia y los trastornos vasomotores estuvieron más frecuentes en el grupo de los fallecidos y fueron significativamente estadísticos. Las crisis convulsivas y la fontanela abombada fueron menos frecuentes en los dos grupos estudiados y tampoco tuvieron significancia estadística.
3. Las características de laboratorio de leucopenia, anemia y plaquetopenia fueron mayores en el grupo de RN sépticos fallecidos y tuvieron muy buena significancia estadística. El EGO, a pesar que no todos contaban con un reporte en el expediente y no hubo grandes diferencias numéricas entre ambos grupos, pero existió significancia estadística a favor de que el EGO patológico predomina en el grupo de los que vivieron. La glicemia elevada no demostró diferencia porcentual alguna ni significancia estadística como factor de riesgo para mortalidad por sepsis neonatal.

RECOMENDACIONES

En base a lo encontrado en nuestro estudio consideramos recomendar lo siguiente:

1. En un futuro podrían realizarse estudios similares que incluyan reportes de cultivos positivos, con el fin de obtener conclusiones con un mayor soporte científico.
2. Elaborar una escala pronóstica de mortalidad basada en la presencia de características clínico-epidemiológicas y de laboratorio con el fin de asegurar un tratamiento más enérgico y una cobertura más amplia en caso de no observar una buena evolución de los RN sépticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. En: Remington JS, Klein JO, ed. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. Fifth ed. Filadelfia, (PA): WB Saunders Co 2001:943-998.
2. Soman M, Green B, Daling J. Risk factors for early neonatal sepsis. Am J Epidemiology 1985; 121: 12-19.
3. Klein JO. Neonatal sepsis. Semin Pediatr Infect Dis 1994; 5: 3-8.
4. Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, Mercer B, Romaguera J, Sullivan MJ et al. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: A multicenter case-control study. Pediatrics 2000; 105: 21-26.
5. López-Sastre JB, Cotto-Cotallo GD, Fernández-Colomer B. Neonatal sepsis of vertical transmission: An epidemiological study from the "Grupo de Hospitales Castrillo". J Perinat Med 2000; 28: 309-315.
6. García-Prats JA, Cooper TR, Schneider VF, Stager CE. Rapid detection of microorganisms in blood cultures of newborn infants utilizing an automated blood culture system. Pediatrics 2000; 105 (3Pt1): 523-527.
7. Joshi SG, Ghole VS, Niphadkar KB. Neonatal gram-negative bacteria. Indian J Pediatr 2000; 67: 27-32.
8. Moreno MT, vargas S, Poveda R, Sáez-Llorens X. Neonatal sepsis and meningitis in a developing Latin America country. Pediatr Infect Dis J 1994; 13: 516-520.

9. Zamora-Castorena S, Murguía-de Sierra MT. Cinco años de experiencia con sepsis neonatal en un centro pediátrico. *Rev Invest Clin* 1998; 50: 463-470.
10. Arroyo TR, Díaz CA, Vera GHD, Saltigeral SP. Agentes etiológicos de la sepsis neonatal temprana y tardía en el Hospital Infantil Privado. *Rev Mex Pueric Pediatr* 1998; 6: 183-187.
11. Escobar GJ, Li D, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF, Verdi JE. Neonatal sepsis workups in infants \geq 2000 grams at birth: A population based study. *Pediatrics* 2000; 106: 256-263.
12. S Vergnano, M Sharland, P Kazembe, C Mwansambo and P T Heath; Neonatal sepsis: an international perspective; *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2005;90;220-224.
13. La Salud en Las Américas; edición de 2006; volumen II.
14. Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal en un hospital de tercer nivel de atención. Miguel Angel Rodríguez-Weber, MC, Carlos López-Candiani, MC, MASS, José Luis Arredondo-García, MC, Pedro Gutiérrez-Castrellón, MC, Dr en C, Felipa Sánchez-Arriaga, MC. *Revista Salud Pública de México / vol.45, no.2, marzo-abril de 2003.* págs. 90-95.
15. Kaftan H, Kinney. Early onset neonatal bacterial infections. *Semin Perinatol* 1998;22:15-24.
16. Oski FA, Naiman JL. Problemas hematológicos en el recién nacido. 3ª ed. Buenos Aires: Panamericana, 1986.

17. Saltigeral SP, Fernández DE, Macías PM, Rodríguez WMA, González SN. Sepsis neonatal: correlación entre antecedentes perinatales y agentes causales. *Rev Enf Infec Pediatr* 1993;VI(23):51-54.
18. Sepsis neonatal. *J. López Sastre, G.D. Coto Cotallo, A. Ramos Aparicio, M. De Alaiz Rojo y C. Polo Mellado.* Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. Madrid, España. 2001. Págs 307-316.
19. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shan Karon S, Tyson JE y cols. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: A report from the National Institute of child Health and Human Development. Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996; 129: 63-71.
20. Morley CJ, Thornton AJ, Fowler MA, et al: Respiratory rate and severity of illness in babies under 6 months old. *Arch Dis Child* 1990; 65:834–837
21. Morley CJ, Thornton AJ, Cole TJ, et al: Symptoms and signs in infants younger than 6 months of age correlated with the severity of their illness. *Pediatrics* 1991; 88:1119 –1124
22. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, et al: SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr* 2001; 138:92–100
23. Jeannegda Valverde, Egda Farías; Sepsis. Factores de Riesgo en Recién Nacidos Pretérmino; *Revista de la Facultad de Medicina*; Caracas jun. 2007.

24. Gabriel J. Escobar, De-kun Li, Mary Anne Armstrong, Marla N. Gardner, Bruce F. Folck, Joan E. Verdi, Blong Xiong, Randy Bergen, and for the Neonatal Infection Study Group Neonatal Sepsis Workups in Infants ≥ 2000 Grams at Birth: A Population-Based Study *Pediatrics*, Aug 2000; 106: 256 - 263.
25. Jacqueline Bauer, Roland Hentschel, and Otwin Linderkamp. Effect of Sepsis Syndrome on Neonatal Oxygen Consumption and Energy Expenditure *Pediatrics*, Dec 2002; 110: e69.
26. Anne Schuchat, Sara S. Zywicki, Mara J. Dinsmoor, Brian Mercer, Josefina Romaguera, Mary Jo O'Sullivan, Daksha Patel, Mark T. Peters, Barbara Stoll, and Orin S. Levine Risk Factors and Opportunities for Prevention of Early-onset Neonatal Sepsis: A Multicenter Case-Control Study *Pediatrics*, Jan 2000; 105: 21 - 26.
27. Jack D. Guida, Anette M. Kunig, Kathleen H. Leef, Steven E. McKenzie, and David A. Paul; Platelet Count and Sepsis in Very Low Birth Weight Neonates: Is There an Organism-Specific Response?; *Pediatrics*, Jun 2003; 111: 1411 - 1415.
28. Ghosh TK, Khan N, Malik A. Platelet auto-antibodies in septicaemic patients. *Indian J Pathol Microbiol.* 1999;42:31–35
29. Annette Funke, Reinhard Berner, Birgit Traichel, Doris Schmeisser, Jekabs U. Leititis, and Charlotte M. Niemeyer; Frequency, Natural Course, and Outcome of Neonatal Neutropenia; *Pediatrics*, Jul 2000; 106: 45 - 51.
30. Gessler P, Luders R, König S, Haas N, Lasch P, Kachel W. Neonatal neutropenia in low birth weight premature infants. *Am J Perinatol.* 1995;12:43–48

31. Landau D, Turner MH, Brennan J, Majd M. The value of urinalysis in differentiating acute pyelonephritis from lower urinary tract infection in febrile infants. *Pediatr Infect Dis J.* 1994;13:777–781
32. Littewood JM, Kite P, Kite BA: Incidence of neonatal urinary tract infection. *Arch Dis Child* 44:617, 1969.
33. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, et al. Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. The National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17: 593–598

ANEXOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**Características Generales:****Nombre del neonato:** _____**Edad gestacional:** < 30 semanas _____ **Edad extrauterina:** ≤ 1 semana _____

30-34 semanas _____ > 1 semana _____

35-36 semanas _____

37-41 semanas _____

>41 semanas _____

Sexo: Masculino _____ Femenino _____**Peso:** <1500 gramos _____ **Rotura Prematura de Membranas:** Si _____

1500-2499 gramos _____ No _____

2500-3999 gramos _____

≥ 4000 gramos _____

	SI	NO
Infección Materna		
Sufrimiento Fetal Agudo		

Características Clínicas:

	SI	NO
Distrés respiratorio		
Taquipnea		
Deshidratación		
Apneas		
Hipotensión		
Crisis convulsivas		

Hipotonía		
Taquicardia		
Llenado capilar prolongado		
Fontanela abombada		
Oliguria		
Hepatoesplenomegalia		
Distermias		
Ictericia		
Edema		
Vómitos		
Distensión abdominal		
Petequias		
Cianosis		
Trastorno vasomotor		
Palidez		
Sangrado		
Rechazo de la vía oral		

Características de Laboratorio:

	SI	NO
Leucocitosis		
Leucopenia		
Bandemia		
Anemia		
Plaquetopenia		

Examen General de Orina: Normal_____ Patológico_____

Glicemia: Baja:_____ Normal:_____ Elevada:_____

Condición: Vive_____ Fallece_____