



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN
NICOLAS DE HIDALGO
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y
BIOLÓGICAS “DOCTOR IGNACIO CHÁVEZ”
HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA
“EVA SÁMANO DE LÓPEZ MATEOS”**



TESIS:

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y MICROORGANISMOS AISLADOS
EN PACIENTES CON SEPSIS NEONATAL ATENDIDOS EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA DE ENERO A DICIEMBRE DEL
2023**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DIANA GORETTI RANGEL TORRES

DIRECTOR DE TESIS:

**DRA. SARAÍ ESTEFANÍA ÁNGEL ESPINO
NEONATOLOGA PEDIATRA**

ASESOR METODOLÓGICO:

**ROBERTO CARLOS QUEVEDO DÍAZ COORDINADOR DE
INVESTIGACIÓN**

MORELIA, MICHOACÁN. MARZO 2024.

DATOS DE IDENTIFICACIÓN

Director de Tesis: Dra. Saraí Estefanía Ángel Espino.
Grado Académico: Neonatologa pediatra.
Institución: Hospital Infantil de Morelia "Eva Sámano de
López Mateos".

Firma del Director de
Tesis

Sustentante: Dra. Diana Goretti Rangel Torres.
Institución: Hospital Infantil de Morelia "Eva Sámano de
López Mateos".

Horas / semana: 5 horas.

Firma del Sustentante

RESUMEN

La sepsis neonatal es una disfunción orgánica causada por una respuesta desregulada del recién nacido a una infección sistémica de cualquier etiología a lo largo del primer mes de vida. De acuerdo a la literatura la ruptura prematura de membranas, las infecciones genitourinarias en el parto, la fiebre materna y corioamnionitis, son los factores maternos predisponentes para sepsis neonatal mientras que, la edad gestacional menor de 37 semanas, el ser de sexo masculino y el peso bajo al nacer son considerados factores de riesgo neonatales; así mismo, se ha descrito que el cateterismo prolongado, la ventilación mecánica invasiva, la nutrición parenteral, el retraso de la alimentación enteral y estancias hospitalarias prolongadas se asocian con el desarrollo de sepsis neonatal tardía. El objetivo de este estudio es identificar los principales factores de riesgo, así como los principales microorganismos causales de sepsis neonatal en el Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”, con la finalidad de plantear estrategias de prevención en el servicio de UCIN (Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales) y UCIREN (Unidad de Cuidados Intermedios Neonatales) y disminuir la morbilidad y mortalidad.

PALABRAS CLAVE: Sepsis neonatal, temprana, tardía, factores de riesgo, microorganismos, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia Coli*, prevención.

ABSTRACT

Neonatal sepsis is an organic dysfunction caused by a dysregulated response of the newborn to a systemic infection of any etiology throughout the first month of life. According to the literature, premature rupture of membranes, genito-urinary infections during childbirth, maternal fever and chorioamnionitis are the maternal predisposing factors for neonatal sepsis, while gestational age less than 37 weeks, being male and low birth weight are considered neonatal risk factors; Likewise, it has been described that prolonged catheterization, invasive mechanical ventilation, parenteral nutrition, delay in enteral feeding, and prolonged hospital stays are associated with the development of late neonatal sepsis. The objective of this study is to identify the main risk factors, as well as the main causal microorganisms of neonatal sepsis in the “Eva Sámano de López Mateos” Children's Hospital of Morelia, with the purpose of proposing prevention strategies in the UCIN service (Neonatal Intensive Care Unit) and UCIREN (Neonatal Intermediate Care Unit) and reduce morbidity and mortality.

KEY WORDS: Neonatal sepsis, early, late, risk factors, microorganisms, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia Coli*, prevention.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	8
1.1 ANTECEDENTES.....	9
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
3. JUSTIFICACIÓN	11
4. HIPOTESIS	12
5. OBJETIVOS.....	13
5.1 OBJETIVO GENERAL	13
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
6. MARCO TEÓRICO	14
6.1 DEFINICIÓN DE SEPSIS NEONATAL	14
6.2 CLASIFICACIÓN	14
6.3 AGENTES ETIOLÓGICOS	14
6.4 FACTORES DE RIESGO	19
6.5 FISIOPATOLOGÍA	19
6.6 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	21
6.7DIAGNÓSTICO	23
6.8 BIOMARCADORES DE SEPSIS NEONATAL	24
6.8.1 REACTANTES DE FASE AGUDA	24
6.9 TRATAMIENTO	26
6.10 PREVENCIÓN	27
7. MATERIAL Y METODOS	30
7.1 TIPO DE ESTUDIO:	30
7.2 UNIVERSO DE ESTUDIO:	30
7.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA:	30
7.4 UNIDADES DE OBSERVACION:	30
7.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:.....	30
7.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	30
7.7 CRITERIOS ELIMINACIÓN	31
7.8 VARIABLES.....	31
7.9 SELECCIÓN DE LAS FUENTES, MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	33
7.10 PRODECIMIENTOS A REALIZAR PARA EL PROCESAMIENTO Y TRATAMIENTO ESTADISTICO	33
7.11 ASPECTOS ÉTICOS	33
8. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACION.....	34
8.1 PROGRAMA DE TRABAJO	34
8.2 RECURSOS HUMANOS.....	35

8.3 RECURSOS MATERIALES.....	35
8.4 FINANCIAMIENTO.....	35
8.5 PLAN DE DIFUSIÓN Y PUBLICACIÓN DE RESULTADOS.....	35
9. RESULTADOS.....	35
9.1 ANÁLISIS GENERAL DE RESULTADOS.....	44
10. DISCUSIÓN	45
11. CONCLUSIONES	47
12. RECOMENDACIONES	48
13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	1
14 . ANEXOS.....	50
14.1 FICHA PARA RECOLECTAR LA INFORMACIÓN:	50
14.2 DATOS DE RECURSOS HUMANOS:.....	51

AGRADECIMIENTOS

A la doctora Saraí, por sus enseñanzas, por ser mi ejemplo a seguir durante toda la residencia, por su dedicación y apoyo en todo este proceso, por su tiempo y su entusiasmo.

Al Hospital Infantil de Morelia que fue mi segunda casa durante estos 3 años, a todos los doctores que contribuyeron en mi formación y a los pacientes que siempre me recordaron el amor a mi profesión.

A mis compañeros residentes que se volvieron parte de mi familia, gracias por siempre brindarme una mano amiga y una palabra de aliento cuando la necesité.

DEDICATORIA

Esta tesis es dedicada principalmente a mi familia, por ser mi motor y el pilar de mi vida.

A mi madre, Faustina Torres, por todo su amor, su apoyo incondicional, su paciencia, sus palabras de aliento en momentos difíciles, por siempre apoyarme y motivarme a seguir.

A mi padre, Alberto Rangel, por todo su amor, por ser mi ejemplo a seguir, por siempre creer en mí, por su apoyo incondicional en todo momento y por motivarme a ser mejor cada día.

A mi hermano Aldo Rangel, que más que mi hermano ha sido mi amigo y confidente, gracias por tu amor, por tus consejos, por tu apoyo y enseñanzas, por ayudarme siempre que lo necesito.

A mis mejores amigas Paola y Karen, que más que mis amigas son mis hermanas, gracias por su apoyo incondicional, por sus palabras de aliento y por motivarme a cumplir mis sueños.

Gracias a Dios por permitirme lograr mis sueños y por guiar mis pasos.

1. INTRODUCCIÓN

La sepsis neonatal es una patología caracterizada por una disfunción orgánica potencialmente mortal, causada por una respuesta desregulada del recién nacido a una infección sistémica de etiología bacteriana, viral, parasitaria o fúngica a lo largo del primer mes de vida (1).

Ésta se puede clasificar según la edad de presentación, siendo la sepsis neonatal temprana aquella que ocurre en los primeros 3 días de vida extrauterina, y sepsis neonatal tardía la que se presenta a partir del tercer día hasta los 28 días de vida extrauterina (1).

Es importante resaltar que los recién nacidos son un grupo susceptible a infecciones, ya que su sistema inmunológico aun es inmaduro y las manifestaciones clínicas que presentan son muy inespecíficas, es por ello que resulta de vital importancia identificar de forma temprana los principales factores de riesgo maternos y neonatales predisponentes para la sepsis neonatal.

De acuerdo a la literatura la ruptura prematura de membranas, las infecciones genito-urinarias en el parto, la fiebre materna y corioamnionitis, son los factores maternos predisponentes para sepsis neonatal mientras que, la edad gestacional menor de 37 semanas, el ser de sexo masculino y el peso bajo al nacer son considerados factores de riesgo neonatales; así mismo, se ha descrito que el cateterismo prolongado, la ventilación mecánica invasiva, la nutrición parenteral, el retraso de la alimentación enteral y estancias hospitalarias prolongadas se asocian con el desarrollo de sepsis neonatal tardía(7,8,11).

Con base en lo mencionado anteriormente, se ha planteado realizar la presente investigación con la finalidad de identificar los principales factores de riesgo, así como los principales microorganismos causales de sepsis neonatal en el Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”, con la finalidad de plantear estrategias de prevención en el servicio de UCIN (Unidad de Cuidados Intensivos

Neonatales) y UCIREN (Unidad de Cuidados Intermedios Neonatales) y disminuir la morbilidad y mortalidad.

1.1 ANTECEDENTES

En el panorama general estadístico en México, se reporta que, en el año 2017 las defunciones de recién nacidos representaron el 47% del total de muertes en niños menores de 5 años, de las cuales el 15% fueron secundarias a sepsis neonatal, posicionándose como la tercera causa de muerte neonatal (2).

Las estimaciones para la sepsis neonatal son de 2202 casos por cada 100 000 nacidos vivos, con una mortalidad de entre el 11% y 19% (2).

De acuerdo con la Organización mundial de la salud cerca de 5 millones de muertes al año se deben a sepsis neonatal (3).

Las últimas estimaciones de estudios sobre sepsis neonatal que se han realizado a nivel mundial confirman que esta patología contribuye de manera importante a la morbilidad neonatal en todo el mundo, con una carga mayor en los países de ingresos bajos y medianos (4).

Según la evidencia disponible de 26 estudios de 14 países, encontramos una incidencia de 2824 casos de sepsis neonatal por cada 100 000 nacidos vivos en el período general; con una mortalidad registrada del 17,6% (4).

La estimación de la incidencia fue 1,4 veces mayor en la última década (2009-2018, 3930 por cada 100 000 nacidos vivos), pero esta estimación se basó exclusivamente en datos de países de ingresos bajos y medianos, lo que podría ser una de las razones de la mayor incidencia (4).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México, la sepsis es la tercera causa de muerte neonatal. Según cifras de la OMS (Organización Mundial de la Salud), del total de recién nacidos vivos, en los países en vías de desarrollo, el 20% de los neonatos evoluciona con una infección y el 1% fallece por el diagnóstico de sepsis neonatal (2).

Estas cifras son alarmantes en nuestro país y a nivel mundial, ya que se ha reportado incluso un aumento en la incidencia de esta patología en la última década, por lo cual se considera necesario realizar un estudio descriptivo que contribuya a obtener conocimiento de las características clínicas de los pacientes que cursan con sepsis neonatal así como los patógenos más frecuentemente aislados en los servicios de UCIN y UCIREN de nuestro hospital con el objetivo de utilizar esta información para establecer estrategias de prevención que nos ayuden a disminuir la morbimortalidad.

Con lo anterior surge la siguiente interrogante:

¿Cuáles son las características clínicas y microorganismos aislados en pacientes con sepsis neonatal en el Hospital Infantil de Morelia del 01 de enero al 31 de diciembre del 2023?

3. JUSTIFICACIÓN

Para iniciar de manera oportuna el tratamiento frente a un caso de sepsis neonatal, es necesario tener un alto grado de sospecha, que no solamente incluya manifestaciones clínicas y estudios complementarios, sino también factores de riesgo asociados a esta entidad clínica para establecer estrategias que ayuden a limitar los casos y disminuir la incidencia de sepsis en cualquier hospital y con ello disminuir la mortalidad.

Así mismo es importante, determinar cuáles son los microorganismos más frecuentemente aislados en nuestra UCIN y UCIREN para establecer un tratamiento eficaz que disminuya el riesgo de complicaciones, la progresión a choque séptico, o incluso la muerte.

Recientemente se desarrolló una recopilación extensa de datos referentes a los casos de sepsis neonatal registrados y/o atendidos en el Hospital Infantil de Morelia, Michoacán con objeto de identificar las variables antes mencionadas.

El estudio se realizó en el periodo comprendido del 01 de enero al 31 de diciembre del 2023, y a partir de la información recabada, se desarrolla el presente trabajo.

4. HIPOTESIS

Al tratarse de un estudio descriptivo, se omite el planteamiento de una hipótesis.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínicas y microorganismos aislados en pacientes con sepsis neonatal atendidos en el Hospital Infantil de Morelia del 01 enero al 31 de diciembre del 2023.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la frecuencia de sepsis en recién nacidos por sexo y edad, atendidos en el hospital durante el año 2023.
2. Conocer las características clínicas maternas y neonatales de los pacientes que tuvieron sepsis neonatal.
3. Identificar microorganismos más frecuentemente aislados de la sepsis en los pacientes incluidos en el estudio.

6. MARCO TEÓRICO

6.1 DEFINICIÓN DE SEPSIS NEONATAL

La sepsis neonatal se define como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del recién nacido a una infección sistémica de etiología bacteriana, viral, parasitaria o fúngica a lo largo del primer mes de vida (5).

6.2 CLASIFICACIÓN

De acuerdo al tiempo en que se presente se puede clasificar en: sepsis de inicio temprano o sepsis de inicio tardío. (6)

Sepsis inicio temprano: Ocurre durante las primeras 72 horas de vida, transmitida de manera vertical al recién nacido, secundaria a una infección placentaria o del tracto genital materno.

Sepsis de inicio tardío: Se manifiesta después de las 72 horas después del parto hasta los 28 días de vida (1).

6.3 AGENTES ETIOLÓGICOS

6.31 SEPSIS NEONATAL TEMPRANA:

El *Streptococcus agalactiae* ó estreptococo del grupo B (SGB) es el principal microorganismo asociado a sepsis neonatal temprana en el mundo. En los recién nacidos a término, el SGB seguido de *Escherichia coli* (*E. coli*) son los patógenos más comunes; por el contrario, en los recién nacidos pretérmino la *E. coli* es responsable del 50% de los casos y el estreptococo del grupo B solo del 20%-25% de los casos.

Otros patógenos menos comunes asociados también a sepsis neonatal temprana son el *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp*, *Enterobacter spp*, *Haemophilus influenza* y *Listeria monocytogenes*. (7)

- **STREPTOCOCCUS AGALACTIAE:** Es un diplococo facultativo que coloniza los aparatos gastrointestinal y genital humano, así como el respiratorio superior en niños pequeños.

La infección neonatal por SGB se adquiere intraútero o en el paso a través del canal del parto. La demostración de la colonización de las mujeres por estreptococo del grupo B es el predictor más importante de sepsis de inicio precoz por SGB (8).

- **ESCHERICHIA COLI Y OTROS BACILOS ENTERICOS GRAMNEGATIVOS:** *E. Coli* es un bacilo gram negativo aerobio que se encuentra en el aparato digestivo y a menudo en vagina y aparato urinario. Existen cientos de tipos antigénicos diferentes, lipopolisacáridos flagelados y capsulados de *E. Coli*, pero la sepsis neonatal temprana por *E. Coli*, en particular las complicadas por meningitis, se deben a cepas con el polisacárido capsulado de tipo K1. Las cepas de *E. Coli* que poseen el antígeno K1 son resistentes al efecto bactericida del suero humano normal, evitan de forma específica la bacteriólisis mediada por complemento y la destrucción mediada por neutrófilos (8).
- **LISTERIA MONOCYTOGENES:**
Es una bacteria grampositiva, β -hemolítica y móvil. Es adquirida por el ser humano a través de alimentos contaminados. No produce una enfermedad importante en adultos inmunocompetentes, pero puede producirla en inmunodeprimidos, en mujeres embarazadas y en neonatos. La bacteria invade fácilmente la placenta y puede afectar al feto en desarrollo por vía ascendente, por invasión tisular directa o por diseminación hematógena, produciendo aborto espontáneo o parto prematuro y a menudo enfermedad fulminante de inicio precoz. Al igual que el SGB, también puede producir una infección neonatal de inicio tardío, cuya patogenia no es bien conocida (8).

6.32 SEPSIS NEONATAL TARDIA:

Suele ser causada por bacterias grampositivas, pero también puede atribuirse a bacterias gramnegativas, hongos y virus. Las bacterias grampositivas más comunes son *Staphylococcus coagulasa negativa* (50 % de los casos), *Staphylococcus aureus* (7 % de los casos) y *Streptococcus agalactiae* (1 % de los casos) (7).

Las bacterias gramnegativas contribuyen del 20 % al 42 % de los casos de sepsis neonatal tardía, dentro de las que se encuentran *Escherichia Coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter sp.* y *Pseudomonas aeruginosa* (7).

E. Coli es la especie gram negativa más común y *Pseudomonas aeruginosa* la más letal. Las tasas de sepsis por hongos varían según la institución, oscilando entre el 5 % y el 28 %. Los hongos más comunes son *Candida albicans* y *Candida parapsilosis*, que se están volviendo más frecuentes en pacientes con catéteres venosos centrales. Los virus son los agentes menos comunes atribuidos a sepsis neonatal tardía, pero pueden afectar significativamente los resultados a largo plazo de los afectados. De los patógenos virales, los virus del herpes simple son los agentes más comunes, con manifestación de síntomas entre los 5 y 28 días de vida. (7).

- **STAPHYLOCOCCUS COAGULASA NEGATIVA:** Bacterias grampositivas con una estructura similar a la de *Staphylococcus aureus*, pero carecen de proteína A. *Staphylococcus epidermidis* es la principal causa de enfermedad en las Unidades Intensivas de Cuidados Neonatales (UCIN). Los estafilococos coagulasa-negativa colonizan de forma universal la piel de los pacientes de la UCIN. Se cree que producen bacteriemia después de haber colonizado las superficies de los catéteres centrales. En la adherencia y la colonización de la superficie del catéter se ha implicado el polisacárido superficial adhesina (PSA), así como otros componentes de la superficie. Después de la adherencia, la producción de una película biológica inhibe la capacidad del huésped para eliminar el microorganismo. La enfermedad por estafilococos coagulasa-negativa rara vez es mortal, pero puede producir inestabilidad sistémica que cause una interrupción temporal de la alimentación enteral y / o un incremento del soporte ventilatorio y que se asocia a hospitalización prolongada y peor resultado en el desarrollo neurológico (8).
- **STAPHYLOCOCCUS AUREUS:** Bacteria gram positiva que elabora múltiples adhesinas y toxinas, produciendo gran cantidad de enfermedades graves como bacteriemia, meningitis, celulitis, onfalitis, osteomielitis y artritis.

La sepsis de inicio tardío causada por este patógeno puede provocar una morbilidad significativa. Con frecuencia se complica con infección localizada (en neonatos se observa a menudo afectación de partes blandas, hueso y articulaciones) y se caracteriza por bacteriemia persistente a pesar de la administración de antibióticos (8).

- **ENTEROCOCCUS SPP:** *Enterococcus faecalis* como *Enterococcus faecium* causan sepsis de inicio tardío en neonatos prematuros. Estos microorganismos se asocian con la presencia de catéteres intravasculares; son bacterias encapsuladas que producen una película biológica y pueden adherirse en las superficies de los catéteres. Aunque puede complicarse con meningitis y en ocasiones se asocia a enterocolitis necrosante, la sepsis de inicio tardío por enterococos presenta una baja mortalidad global (8).

- **KLEBSIELLA PNEUMONIAE:** Es una bacteria gram negativa, productora de gas, encapsulada, no móvil y es considerada un bacilo que forma parte de la flora bacteriana del ser humano. Existen formas clásicas y otras hipervirulentas de este patógeno. Las clásicas se asocian a neumonía, infecciones de vías urinarias y en el caso del recién nacido se asocian a sepsis neonatal temprana y tardía (9).

Es un microorganismo muy adaptado al ambiente hospitalario, sobreviviendo mucho tiempo en las manos del personal de salud, debido a su capacidad de resistir a la desecación en el medio y la de sobrevivir en la piel debido a su cápsula hidrófila, la que protege a la bacteria de la fagocitosis por los polimorfonucleares y macrófagos, lo cual explica su importancia y su fácil transmisión entre personas así como entre diferentes sitios de una misma institución (10).

- **PSEUDOMONAS AERUGINOSA:** Bacteria gram negativa que posee factores bacterianos (lipopolisacáridos, cápsula mucoide, adhesinas, invasinas y toxinas) que contribuyen a su extrema virulencia en los niños prematuros. Tanto el lipopolisacárido como la cápsula mucoide ayudan a que

la bacteria evite la opsonización. Las proteasas que secreta, inactivan el complemento, las citocinas y las inmunoglobulinas. El grupo lípido A del lipopolisacárido causa las características típicas de la sepsis por gramnegativos (hipotensión y coagulación intravascular diseminada). El tratamiento prolongado con antibióticos intravenosos es un factor de riesgo identificado para la sepsis de inicio tardío por *Pseudomonas*. Este microorganismo se puede encontrar en distintos reservorios ambientales de las UCIN (lavabos, equipos respiratorios), y los brotes de la enfermedad nosocomial se han asociado tanto a fuentes ambientales como a diseminación a través de las manos de los trabajadores sanitarios (8).

- ENTEROBACTER SPP: Bacilo gram negativo que contiene lipopolisacáridos y que es componente normal de la flora del colon. Puede producir una sepsis fulminante en niños con bajo peso al nacer. Las cepas encontradas más a menudo son *Enterobacter cloacae* y *Enterobacter aerogenes* (8).
 - INFECCIONES FUNGICAS: En los neonatos prematuros, la candidiasis diseminada está causada fundamentalmente por *Candida albicans* y *Candida parapsilosis*, pero se han descrito infecciones por *Candida tropicalis*, *Candida lusitanae*, *Candida glabrata* y *Candida krusei*, que se notifican con menos frecuencia en los neonatos. *Candida albicans* se adquiere tanto de forma perinatal como después del parto. *Candida parapsilosis* se ha convertido en los últimos años en la segunda causa más frecuente de candidiasis neonatal diseminada; diversos estudios sugieren que es principalmente un patógeno nosocomial, ya que se adquiere a una edad posterior que *Candida albicans* y se asocia con la colonización de las manos del personal sanitario.
- . La mayoría de los casos de candidiasis sistémica se presentan como una sepsis de inicio tardío en niños de muy bajo peso al nacer, con mayor frecuencia después de la segunda o la tercera semana de vida. Los factores epidemiológicos más importantes específicos de la sepsis de inicio tardío por *Candida spp* son el peso al nacimiento inferior a 1.000 g, la presencia de un catéter central, el retraso del inicio de la alimentación enteral, y los días de exposición a un antibiótico de amplio espectro (8).

6.4 FACTORES DE RIESGO

De acuerdo con la literatura, la principal característica que predispone a los recién nacidos a mayor riesgo de infección es la menor edad gestacional; los recién nacidos de prematuridad extrema y bajo peso al nacer (<2500 gramos) tienen más probabilidades de ser diagnosticados con sepsis (7).

Los factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana son la colonización materna demostrada por estreptococo del grupo B, la fiebre intraparto (> 38 °C) y otros signos de corioamnionitis, así como la ruptura prolongada de membranas (> 18 horas) (8).

Existen otros factores de riesgo que se han asociado al desarrollo de sepsis neonatal tardía, muchos de los cuales están ligados a la atención en salud como el cateterismo prolongado, ventilación mecánica invasiva, estancia hospitalaria prolongada, retraso en la alimentación enteral y nutrición parenteral prolongada (11).

Además, se deben considerar también como factores de riesgo en sepsis tardía la presencia de neutropenia (conteo menor de 1500 neutrófilos totales), patología del tracto gastrointestinal (enterocolitis necrosante), inmunoglobulina G basal baja y conducto arterioso permeable (2).

6.5 FISIOPATOLOGÍA

Para empezar a hablar sobre la fisiopatología de esta enfermedad es conveniente recordar que en los recién nacidos el sistema inmune adaptativo es inmaduro, por lo que sus mecanismos de defensa se fundamentan en su sistema inmune innato; sin embargo, en los recién nacidos menores de 32 semanas de gestación su sistema inmune innato también es inmaduro lo que los vuelve aún más susceptibles a procesos infecciosos (6).

Los recién nacidos tienen apenas 10% del total de linfocitos T y B diferenciados como células de memoria, sus neutrófilos tienen defectos en el reclutamiento, la actividad fagocítica, la expresión de moléculas de adhesión y liberación de péptidos antimicrobianos y especies reactivas de oxígeno. También están disminuidos factores del sistema del complemento como C3a, Factor H y factor I en el recién

nacido pretérmino lo que limita el reconocimiento, opsonización y aclaramiento de patógenos (6).

La flora microbiana del útero, la placenta, el canal vaginal y la piel cercana se modifica antes del nacimiento lo que promueve que los recién nacidos de término se colonicen por microorganismos benéficos, brindándole protección al recién nacido contra infecciones; sin embargo, generalmente los recién nacidos pretérmino es más frecuente que nazcan por cesárea, lo que altera la colonización normal, además frecuentemente presentan algún déficit nutricional o están expuestos a tratamientos antibióticos prolongados lo que aumenta el riesgo de sepsis neonatal (6).

En la sepsis neonatal temprana los gérmenes aislados están relacionados con la flora presente en la madre mientras que la sepsis neonatal tardía puede ser causada por la entrada sistémica de bacterias ambientales vía catéter, por traslocación a través del intestino inmaduro, etc (12). El reconocimiento de los patógenos por células inmunes locales es el primer paso para el desarrollo de una respuesta inmune una vez que se ha comprometido la barrera epitelial (13).

El inicio de este proceso se da entonces como respuesta al reconocimiento por los PRR (receptores de reconocimiento de patrones) de los componentes de los organismos invasores, lo cual estimula la liberación de citocinas. El TNF- α , IFN- γ , la IL-1 β , la IL-6 y la IL-8 son citocinas proinflamatorias abundantes en la primera fase de la sepsis neonatal, conocida como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (3).

La estimulación de los neutrófilos, plaquetas, células endoteliales y otras células inmunes llevan a la producción de mediadores proinflamatorios como el factor de activación plaquetaria, metabolitos del ácido araquidónico, histamina, bradicinina, proteínas del complemento, péptidos vasoactivos y óxido nítrico, que contribuyen con la respuesta inflamatoria sistémica característica. Se cree que el incremento moderado de estas citocinas proinflamatorias tiene un rol protector al promover las respuestas antimicrobianas, mientras que una elevación excesiva puede provocar lo que se conoce como “tormenta de citocinas” la cual se asocia a falla multiorgánica. La IL-10, IL-11, IL-13 y el factor de crecimiento transformante (TFG)- β son citocinas antiinflamatorias, producidas en la segunda fase de la respuesta inmune, conocida como síndrome de respuesta antiinflamatoria compensadora

(CARS) en pacientes con sepsis severa. Estas citocinas antiinflamatorias bloquean la activación de los fagocitos, la fiebre, alteran la coagulación y disminuyen los niveles de mediadores vasoactivos (3).

El estrés oxidativo que resulta de la respuesta del huésped frente a las endotoxinas de los microorganismos gramnegativos y a las exotoxinas de los grampositivos es responsable de la activación de radicales libres y citocinas proinflamatorias. En los neonatos hay menos niveles de agentes antioxidantes como vitamina E, beta-carotenos y grupos sulfhidrilo por lo que ocurre un desbalance oxidativo y proinflamatorio con un consecuente aumento de los niveles de PCR (3).

Otro de los factores que contribuye a la sepsis neonatal es la producción de histamina por los mastocitos como respuesta a la infección ya que los mastocitos neonatales producen mayor cantidad de histamina, lo que se asocia a vasodilatación y desarrollo del estado de choque.

La activación excesiva en respuesta a la infección por medio de los receptores Toll-Like (TLR) del endotelio puede llevar a dilatación y fuga vascular de líquidos y proteínas, por la acción de varias sustancias como citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión, péptidos vasoactivos como el factor de activación plaquetaria, tromboxanos, leucotrienos, óxido nítrico, histamina, bradicinina, prostaglandinas, puede contribuir también con el desarrollo de hipovolemia y por último del choque séptico (3).

La limitación del corazón del neonato para incrementar el volumen latido y la contractilidad, la vaso-regulación periférica anormal, alteraciones metabólicas y nutricionales, que incluyen aumento del gasto energético y el consumo de oxígeno, son otros de los factores que contribuyen al establecimiento del choque (3).

6.6 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Existen diversos criterios clínicos para establecer la sospecha de sepsis; el grado de manifestación clínica es muy variable, es dependiente de la virulencia del patógeno y de los mecanismos de defensa del huésped (2).

Se debe considerar como indicador de sepsis neonatal, que justifica la toma de hemocultivos e inicio de antibiótico empírico a la presencia de tres o más signos clínicos en un recién nacido con sospecha de infección (2).

-Neurológico:

- Convulsiones
- Somnolencia o inconsciencia
- Disminución de la actividad o abombamiento de fontanela

-Respiratorio:

- Frecuencia respiratoria > 60 rpm
- Quejido
- Tiraje torácico grave
- Cianosis central

-Cardíaco:

- Alteración en la perfusión distal (tiempo de llenado capilar > 3 segundos, palidez, aspecto marmóreo, diferencia entre la temperatura central y periférica > 2°C)
- Pulsos rápidos y o débiles.

-Gastrointestinal:

- Ictericia
- Dificultad para alimentarse (rechazo al alimento)
- Intolerancia alimentaria
- Distensión abdominal
- Emesis

-Dermatológico:

- Pústulas
- Eritema periumbilical o purulencia

-Musculoesquelético:

- Edema o eritema que recubre huesos o articulaciones.

-Síntomas generales:

- Tono muscular alterado (flacidez)

-Otras:

- Temperatura de 38°C o menor a 36°C
- Acidosis metabólica o déficit de base > 10 mmol/L
- Disminución del gasto urinario (2)

En la sepsis neonatal temprana los signos clínicos suelen ser evidentes en las primeras horas de vida, más del 90% presentan manifestaciones en las primeras 24 horas. El síntoma de presentación más frecuente es la dificultad respiratoria. Los síntomas respiratorios varían en intensidad, desde taquipnea y quejido leve, con o sin necesidad de oxígeno suplementario, hasta la insuficiencia respiratoria (14).

6.7DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sepsis neonatal es un proceso que combina antecedentes, factores de riesgo, hallazgos de exámenes y resultados de laboratorio con juicio clínico.

HEMOCULTIVO

El hemocultivo es el estándar de oro en el diagnóstico definitivo de sepsis.

La mayoría de los cultivos positivos dan como resultado menos de 24 horas cuando se utilizan técnicas contemporáneas con 1 ml de sangre. Muestras con 0.5 ml han demostrado falsos negativos en recién nacidos con niveles bajos de bacteriemia.

Se debe considerar que a pesar de ser el estándar de oro para el diagnóstico los hemocultivos tienen poca sensibilidad en los recién nacidos, la recolección de volumen inadecuado conduce a falsos negativos y existe la posibilidad de contaminación durante la recolección. (7)

La recomendación general es obtener dos hemocultivos de forma pareada y de diferente sitio de punción para diferenciar la bacteremia verdadera de la contaminación (14).

CONTEO CELULAR LEUCOCITARIO

El conteo celular leucocitario obtenido entre las 6 y las 12 horas de nacido es más predictivo para sepsis temprana que el obtenido inmediatamente después del nacimiento, sin embargo, el conteo leucocitario no se debe utilizar por sí solo, siempre debe sumarse a datos clínicos y factores de riesgo para determinar el diagnóstico probable de sepsis (2).

Otros datos de laboratorio asociados a sepsis:

Puede aparecer hiperglicemia, acidosis metabólica, trombocitopenia, aumento del tiempo de protrombina (TP), aumento del tiempo de tromboplastina parcial (TTP) y

del cociente internacional normalizado (INR) así como disminución del fibrinógeno. (8).

PUNCIÓN LUMBAR

Está indicada en pacientes con cuadro sugestivo de meningitis, antes del inicio de antibióticos.

Se debe determinar de líquido cefalorraquídeo el recuento celular, los valores de proteínas y glucosa, realizarse tinción Gram y cultivo. (8)

Se debe realizar también en neonatos que no se realizó PL inicial y que están recibiendo antibióticos si presentan:

- Concentración de Proteína C reactiva de 10mg/dl o mayor.
- Uno o varios cultivos positivos.
- Si no responde satisfactoriamente al tratamiento antibiótico (2).

6.8 BIOMARCADORES DE SEPSIS NEONATAL

Para considerar que un biomarcador es adecuado debe identificar tempranamente y con precisión la enfermedad así como una alta sensibilidad y valor predictivo negativo, una especificidad y valor predictivo positivo > 0.85.

Los biomarcadores se clasifican en 3 grupos: **Reactantes de fase aguda**, **citocinas-quimiocinas** y **antígenos de superficie**, hablaremos sobre los más utilizados en nuestro medio (15).

6.8.1 REACTANTES DE FASE AGUDA

PCR

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína de estructura pentamérica sintetizada en el hígado se eleva como respuesta a un proceso inflamatorio por el aumento en los niveles de IL-6, IL-1B, y TNF- α . Sus niveles se elevan dentro de 6-12 horas desde iniciada la infección, con su pico máximo a las 48 horas. Puede aumentar hasta 1000 veces durante una infección (3).

Se considera que es eficiente para confirmar o descartar la presencia de infección después de 24 horas de sospechado el proceso infeccioso.

El punto de corte más preciso y consistente en los reportes es de 10 mg/dl.

Los niveles persistentemente elevados de PCR deben hacer sospechar la presencia de una infección por hongos, tratamiento inadecuado debido a resistencia farmacológica o surgimiento de complicaciones (3).

Dentro de las limitaciones de este biomarcador es que se eleva en procesos inflamatorios no infecciosos como exposición a glucocorticoides, asfixia perinatal, administración de surfactante, hemorragia interventricular, neumotórax, convulsiones, etc (3).

PROCALCITONINA

La procalcitonina (PCT) es la pre-hormona de la calcitonina, secretada por las células C tiroideas. Tiene un rol importante en el metabolismo del calcio y como reactante de fase aguda en respuesta a estímulos inflamatorios, especialmente bacterias (16).

La PCT en el contexto de un proceso infeccioso de origen bacteriano, también se produce en otros órganos como el hígado, células neuroendocrinas del pulmón y los intestinos y en las células polimorfonucleares de sangre periférica, sustentado en que se ha observado que la PCT también se incrementa en pacientes que han sido sometidos a tiroidectomía.

Esta se empieza a sintetizar desde 2 a 4 horas desde el inicio de la infección bacteriana, tiene su pico máximo a las 18-24 horas y su vida media es de 24-30 horas.

La PCT se eleva y regresa antes a la normalidad comparado con la PCR y también es más sensible y específica para identificar infecciones bacterianas en los neonatos.

Los niveles de PCT pueden elevarse en condiciones no infecciosas como asfixia neonatal, hipoxemia y hemorragia intracraneal. También se han asociado elevaciones de la PCT en edad gestacional menor a 37 semanas, el muy bajo peso al nacer, un puntaje de APGAR de 4 a los 5 minutos, administración prenatal de antibióticos y el uso de surfactante pulmonar en la primera semana de vida (3).

6.9 TRATAMIENTO

Se recomienda iniciar en el recién nacido pretérmino y a término como esquema antibiótico inicial (empírico) para infección neonatal temprana: ampicilina más un aminoglucósido (gentamicina o amikacina) (17).

En recién nacidos con sepsis tardía adquirida en la comunidad es posible utilizar el mismo esquema antibiótico, sin embargo, en sepsis nosocomial el tratamiento debe estar orientado a combatir microorganismos presentes en cada institución (18).

Se recomienda usar las cefalosporinas de tercera generación en monoterapia o combinadas como antibioticoterapia de segunda línea.

Se sugiere agregar en sepsis bacteriana por gram negativos (cefepima, cefotaxima o un carbapenémico) (2).

Se sugiere indicar vancomicina en recién nacidos con infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (MR) como manejo de primera línea.

Se debe considerar el uso de amikacina o de piperacilina con tazobactam como monoterapia en los casos de resistencia conocida al tratamiento estándar. (2)

En recién nacidos con infección asociada a cuidados de la salud se deben considerar combinaciones antibióticas que incluyan cefalosporinas de tercera y cuarta generación (cefotaxima y cefepima), carbapenémico (meropenem, imipenem) ó vancomicina en caso de ser oxacilino resistente. (2)

En caso de identificarse *Candida* spp, debe usarse anfotericina B, de preferencia liposomal o de dispersión coloidal.

Se recomienda continuar el tratamiento por 7 a 10 días en sospecha de sepsis neonatal temprana sin meningitis.

En recién nacidos con meningitis la terapia antibiótica se debe prolongar hasta 21 días.

En recién nacidos con sospecha de infección inicial, con baja probabilidad clínica de infección, laboratorios normales y hemocultivos negativos, se recomienda un esquema de antibiótico corto, suspendiéndose entre las 36 y 72 horas.

La guía NICE recomienda suspender el antibiótico a las 36 horas si:

- El hemocultivo es negativo
- La sospecha clínica inicial de infección no fue fuerte
- La condición clínica del recién nacido no presenta indicadores de posible infección.

- Los niveles de PCR se normalizan (2).

Si un cultivo es positivo, se debe iniciar una terapia dirigida a patógenos en función de las sensibilidades. Es importante tener en cuenta la fisiología cambiante del recién nacido durante las primeras semanas de vida al planificar las dosis y los intervalos, ya que muchos antibióticos dependen de la biotransformación y eliminación hepática y renal. Las dosis y los intervalos de tiempo de los medicamentos varían según la edad gestacional, la edad posnatal y el peso. Los bebés prematuros generalmente requieren dosis más altas, pero menos frecuentes relacionadas con un mayor volumen de distribución y una disminución de la depuración renal. Además, las dosis y la duración del régimen de antibióticos a menudo aumentan con la afectación del sistema nervioso central (19).

6.10 PREVENCIÓN

PREVENCIÓN DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA

Se recomienda la detección universal por cultivo de estreptococo del grupo B a las 36 y 37 semanas de gestación y en mujeres que presentan trabajo de parto prematuro.

Se recomienda profilaxis antibiótica intraparto al menos 4 horas antes del parto a madres con colonización positiva por estreptococo del grupo B o bacteriuria prenatal por estreptococo del grupo B, madres de un bebé previamente infectado por estreptococo del grupo B, mujeres con trabajo de parto prematuro y las que tienen un embarazo de término pero con temperatura materna mayor a 38 grados, mujeres con ruptura prematura de membranas de 18 o más horas de evolución o que presenten una prueba de detección positiva al momento de la atención. (7)

PREVENCIÓN DE SEPSIS NEONATAL TARDIA

Se han estudiado distintas estrategias para reducir la frecuencia de sepsis neonatal tardía, que incluyen la administración de fármacos específicos y sustancias biológicas para la profilaxis contra las infecciones, restricción de antibióticos y políticas de vigilancia para prevenir las infecciones resistentes a los antibióticos y el

empleo de medidas higiénicas para prevenir las infecciones sanguíneas asociadas con catéteres centrales (8).

Se han realizado múltiples estudios sobre el uso de gammaglobulina intravenosa, factor estimulante de colonias de granulocitos, administración profiláctica de vancomicina en recién nacidos con muy bajo peso al nacer entre otros; sin embargo, no se encontró un descenso en la mortalidad (8).

Otra de las estrategias que se han estudiado es la administración de probióticos para prevenir tanto la sepsis de inicio tardío como la enterocolitis necrosante. Un metaanálisis de 10 estudios clínicos aleatorizados, concluyó que la administración de probióticos reduce considerablemente el riesgo de muerte o enterocolitis necrosante en los recién nacidos de muy bajo peso al nacer, pero no se observaron diferencias en la frecuencia de sepsis de inicio tardío. Entre los diversos estudios variaron tanto las bacterias como las dosis, y en todos ellos se incluyó algún tipo de *Lactobacillus* o *Bifidobacterium spp* (8).

El establecimiento de la alimentación enteral precoz en recién nacidos de muy bajo peso al nacer se ha observado que puede conseguir el mayor efecto sobre la reducción de la sepsis de inicio tardío, al disminuir la exposición a la nutrición parenteral y permitir un menor uso de vías centrales. La lactancia materna también contribuye a disminuir las tasas de infección nosocomial tanto por sus numerosas propiedades de protección frente la infección (es decir, inmunoglobulina A secretora, lactoferrina, lisozima) como por su ayuda al establecimiento de la alimentación enteral, con lo que se reduce la duración del cateterismo venoso central y la nutrición parenteral total (8).

La limitación en el uso de los antibióticos de amplio espectro en las UCIN y en las unidades pediátricas y de adultos se ha asociado de manera inconstante con un menor índice de colonización por microorganismos resistentes a los antibióticos. La rotación de los antibióticos empleados para el tratamiento empírico no ha sido eficaz para prevenir la sepsis de inicio tardío neonatal ni modificar los patrones de colonización (8).

Se recomienda valorar todos los días la necesidad de continuar con el catéter central insertado periféricamente (PICC) y optimizar las prácticas para mantenerlo y prevenir infecciones. Después del día 14 de colocado el catéter se incrementa el

riesgo de infección. Los catéteres venosos umbilicales se deben retirar lo antes posible cuando ya no se necesiten, pero se pueden emplear hasta durante 14 días si se manipulan de forma aséptica. Idealmente posterior al día 7, se debe colocar un PICC y retirar el catéter venoso umbilical (20).

Otra de las medidas preventivas que se ha establecido es una higiene estricta de manos y la prohibición de llevar uñas postizas, uñas naturales de longitud superior a 6 mm, esmalte de uñas y uso de anillos, relojes y pulseras en la UCIN (8).

7. MATERIAL Y METODOS

7.1 TIPO DE ESTUDIO:

Transversal, observacional, retrospectivo, descriptivo y sin riesgo.

7.2 UNIVERSO DE ESTUDIO:

Todos los pacientes hospitalizados en el servicio de UCIN y UCIREN del Hospital Infantil de Morelia en el periodo comprendido del 01 de enero al 31 de diciembre del 2023.

7.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Nuestro estudio incluyó la totalidad de casos con diagnóstico de sepsis neonatal durante el periodo comprendido entre el 01 de enero al 31 de diciembre del año 2023, obteniendo estos datos mediante el servicio de estadística del Hospital en base a CIE-10 P.36.0-P36.9. Por lo que se trató de una recolección de datos mediante un censo de la totalidad de casos con dicho diagnóstico y que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, no se necesitó determinar tamaño de muestra.

7.4 UNIDADES DE OBSERVACION:

Expedientes de recién nacidos que presentaron datos clínicos de sepsis a su ingreso o durante su estancia hospitalaria en el servicio de UCIN y UCIREN.

7.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Expedientes de pacientes que ingresaron a los servicios de UCIN y UCIREN del Hospital Infantil de Morelia en el periodo comprendido del 01 de enero del 2023 al 31 de diciembre del 2023 con diagnóstico de sepsis neonatal. (CIE 10 P.36.0-P36.9.).

7.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Expedientes de pacientes que no contaron con al menos un hemocultivo y urocultivo.
- Expedientes de pacientes mayores de 28 días de vida.

7.7 CRITERIOS ELIMINACIÓN

- Expedientes incompletos.

7.8 VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO	MEDICION, CRITERIO DIAGNOSTICO
Sepsis	Entendemos por sepsis a la disfunción orgánica causada por una respuesta desregulada del huésped a una infección sistémica. De acuerdo al tiempo de presentación se clasifica En: Sepsis inicio temprano (ocurre durante las primeras 72 horas de vida, transmitida de manera vertical al RN, secundaria a una infección placentaria o del tracto genital materno), sepsis de inicio tardío (se manifiesta después de las 72 horas después del parto, hasta los 28 días de vida).	Cualitativo	Diagnóstico por clínica y estudio de cultivo en base al CIE-10 36.0-36.9 Clasificación: Temprana: 0 a 3 días de vida Tardía: Más 3 días de vida
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen al hombre y a la mujer	Cualitativo	-Mujer -Hombre
Edad gestacional	Se mide de acuerdo al número de semanas entre el primer día del último periodo menstrual normal de la madre y la fecha del parto, o bien de acuerdo a los hallazgos físicos del recién nacido de acuerdo al test de Capurro o Ballard.	Cualitativo	-Prematuro extremo: < 28 sdg -Muy prematuro: 28 - 31.6 sdg -Prematuro moderado: 32 - 33.6 sdg -Prematuro tardío: 34 - 36.6 sdg -A termino: 37 – 42 sdg
Microorganismos causantes	Se refiere al género y especie de microorganismo identificado en cultivo.	Cualitativo	1.-Género y especie de microorganismo identificado en cultivo.

			2.-Sin aislamiento de patógeno
Factores de riesgo neonatales	Entre los factores de riesgo neonatales descritos en la literatura se encuentra: el bajo peso al nacer (< 2.5 kg), la ventilación mecánica invasiva previo al diagnóstico (la que implica asistir mecánicamente, total o parcialmente, la función de ventilación pulmonar mediante un ventilador mecánico conectado al paciente a través de una cánula endotraqueal), presencia de catéter venoso central (aquel en el que el extremo distal se encuentra en cualquier vena considerada central o cualquier zona de la anatomía cardíaca), y finalmente, las sondas vesicales (las cuales se utilizan para drenar la vejiga).	Cualitativo	1.-Peso al nacer: < 2.5 kg >2.5 kg 2.-Presencia de ventilación mecánica invasiva. 3.-Presencia de catéter venoso Central 4.-Antecedente de sondas vesicales.
Factores de riesgo maternos	Entre los factores de riesgo maternos tomados en cuenta se encuentran: la ruptura de membranas , (definida como la pérdida de la continuidad de las membranas amnióticas con salida de líquido amniótico transvaginal mayor a 18 horas de evolución), madres que presenten fiebre (> 38 °C), datos de corioamnionitis (Inflamación o infección de la placenta, corion y amnios secundaria a infección polimicrobiana), evidencia de líquido amniótico fétido (al momento del parto) o que haya presentado infección	Cualitativo	1. Ruptura prematura de membranas mayor de 18 horas. 2. Fiebre materna 3. Corioamnionitis 4. Líquido amniótico fétido 5. Infección de vías urinarias/ vaginosis

	de vías urinarias o cervicovaginitis (en el último trimestre del embarazo).		
Mortalidad	Volumen de las defunciones registradas en un tiempo determinado.	cualitativo	1.-Falleció 2.-No falleció

7.9 SELECCIÓN DE LAS FUENTES, MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Para obtener la información se elaboró una hoja de recolección de datos por cada niño (ver anexo). De cada expediente se evaluó: nota de ingreso, hoja de historia clínica, notas de evolución diarias del recién nacido, notas de alta, y se recolectó información del libro de registro de ingresos y egresos. Finalmente, se tomaron los datos de los pacientes ingresados durante el periodo comprendido del 01 de enero del 2023 al 31 de diciembre del 2023 hospitalizados en el servicio de neonatología que cumplan con las características previamente comentadas en los criterios de inclusión.

7.10 PRODECIMIENTOS A REALIZAR PARA EL PROCESAMIENTO Y TRATAMIENTO ESTADISTICO

Los pacientes que se incluyeron en el estudio fueron captados durante el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2023, por medio del servicio de estadística del hospital infantil de Morelia.

Se revisaron expedientes físicos con base en el CIE-10 P.36.0-P36.9 y a través de la plataforma SRS, se aplicó el formato de recolección de datos, posteriormente se registraron y graficaron en la plataforma de Microsoft Excel, determinando medias y porcentajes de cada uno.

7.11 ASPECTOS ÉTICOS

Durante este estudio se cumplieron los aspectos de anonimato, respeto y apego a todos los principios bioéticos vigentes.

De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud En Materia de Investigación Para la Salud, se considera un estudio sin riesgo ya que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables del estudio.

Se apegó a lo señalado por la Declaración de Helsinki.

Se sometió ante el Comité de Ética de investigación del hospital.

De acuerdo a lo que establece la NOM-024-SSA3-2012 la información obtenida fue procesada manteniendo la protección de datos personales, asegurando la confidencialidad, e integridad de los pacientes estudiados.

8. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACION

8.1 PROGRAMA DE TRABAJO

AÑO 2023	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE
----------	-------	---------	-------	-------	------	-------	-------	--------	------------	---------	-----------	-----------

Diseño de protocolo												
Autorización de protocolo												
Ejecución												
Análisis de resultados												
Informes de avances												
Informe final												
Presentación examen de tesis												

8.2 RECURSOS HUMANOS

- Residente de 3er año de pediatría.
- Asesora de tesis, médico adscrito al servicio de neonatología.
- Asesor metodológico.

8.3 RECURSOS MATERIALES

- Computadora, impresora, hojas blancas, folders, plumas, libreta.

8.4 FINANCIAMIENTO

- Este estudio no requirió financiamiento.

8.5 PLAN DE DIFUSIÓN Y PUBLICACIÓN DE RESULTADOS

- Memoria de tesis

9. RESULTADOS

En el periodo comprendido del 01 de enero al 31 de diciembre del 2023 se hospitalizaron 330 pacientes en los servicios de UCIN y UCIREN del Hospital Infantil

de Morelia, de los cuales 84 pacientes presentaron sepsis neonatal, sin embargo, únicamente 72 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión previamente descritos, correspondiendo al 18% como se muestra en la Figura 1.

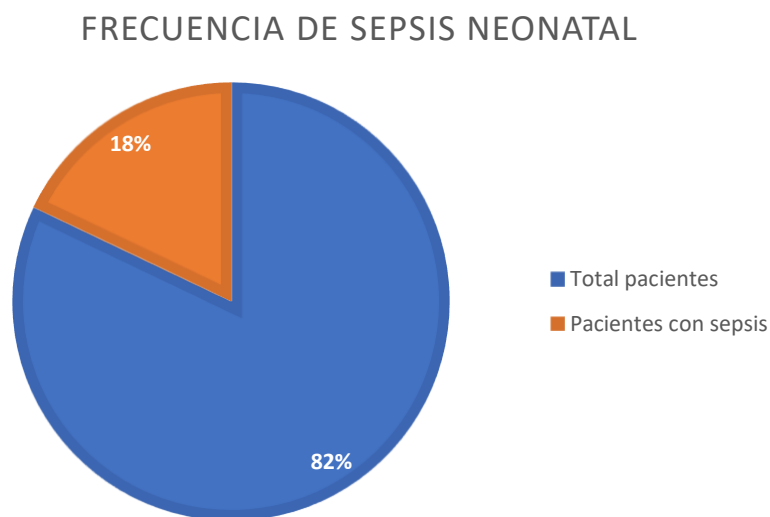


Figura 1. Frecuencia de sepsis neonatal en los servicios de UCIN y UCIREN en los 72 pacientes reportados en el periodo comprendido del 01 de enero al 31 de diciembre del 2023, en el Hospital Infantil de Morelia.

De los 72 pacientes incluidos en el estudio con diagnóstico de sepsis neonatal, 5 pacientes fueron prematuros extremos, 29 muy prematuros, 10 prematuros moderados, 16 prematuros tardíos y 11 recién nacidos de término, siendo mayormente afectados los recién nacidos muy prematuros de 28 - 31.6 semanas de gestación (Figura 2).

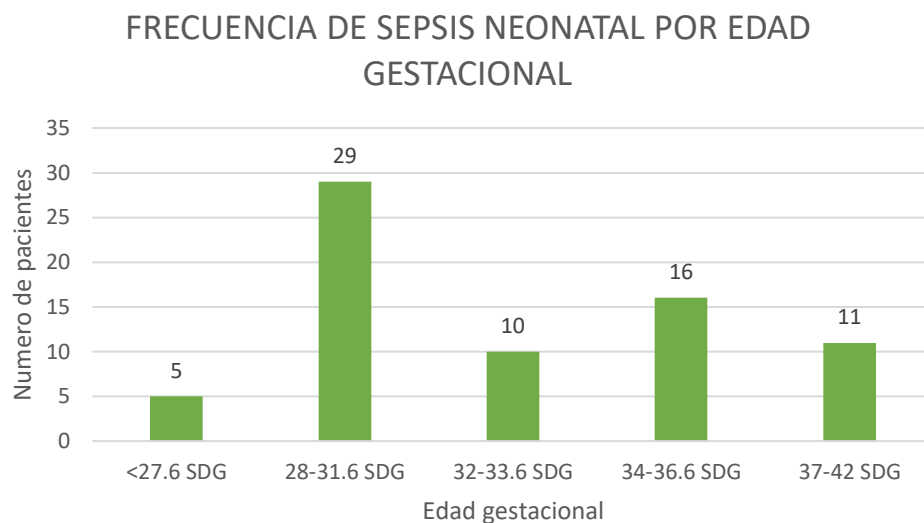


Figura 2. Frecuencia de sepsis neonatal en los servicios de UCIN y UCIREN en el periodo comprendido del 01 de enero del 2023 al 31 de diciembre del 2023 de acuerdo a edad gestacional.

De los 72 pacientes estudiados con sepsis neonatal, se encontró que la mayoría afectada correspondía a los recién nacidos de sexo masculino, siendo el 61% de los pacientes diagnosticados con sepsis (Figura 3).

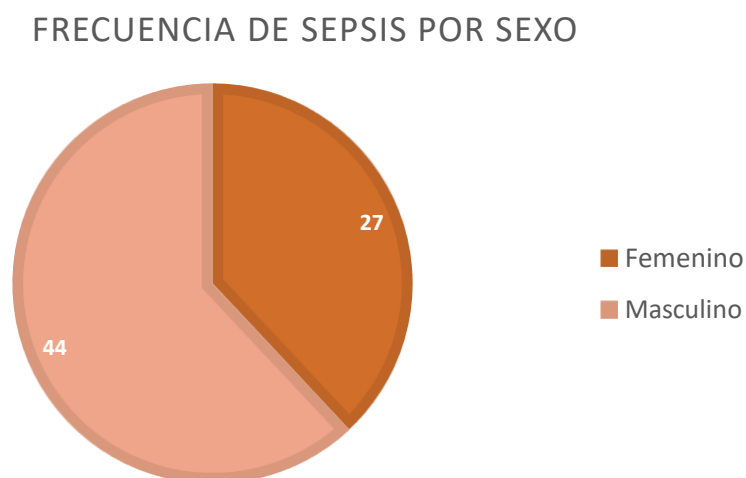


Figura 3. Frecuencia de sepsis neonatal por sexo en los servicios de UCIN y UCIREN en el Hospital Infantil de Morelia en el periodo comprendido de 01 de enero al 31 de diciembre del 2023 (F=Femenino, M=Masculino).

Del total de pacientes estudiados, 28 (correspondientes al 39% de los casos) fueron diagnosticados antes del 3er día de vida, cayendo en la clasificación de sepsis neonatal temprana; así mismo, 44 pacientes (correspondientes al 61% de los casos) fueron diagnosticados posterior al tercer día de vida, incurriendo en la clasificación de sepsis neonatal tardía (Figura 4).

FRECUENCIA DE SEPSIS DE ACUERDO A SU CLASIFICACIÓN

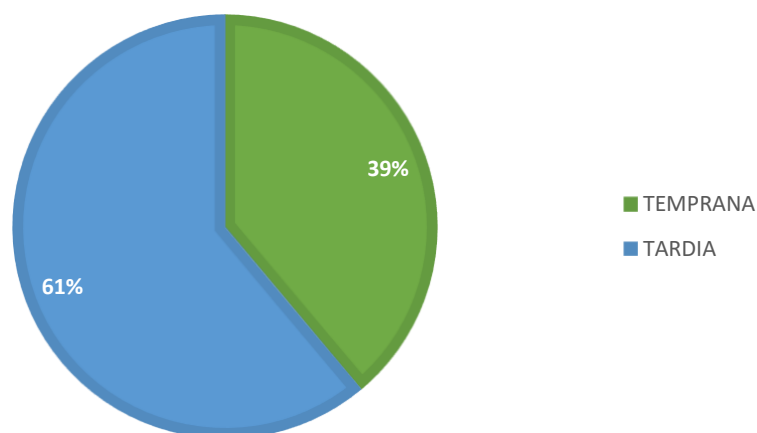


Figura 4. Pacientes hospitalizados en los servicios de UCIN y UCIREN en el Hospital Infantil de Morelia en el periodo comprendido de 01 de enero del 2023 con sepsis neonatal temprana y tardía.

Entre los factores de riesgo maternos fueron considerados: 1) la presencia de infecciones de vías urinarias o cervicovaginitis en el último trimestre de gestación, 2) la presencia de líquido amniótico fétido, 3) la fiebre materna y 4) la ruptura prematura de membranas de más de 18 horas de evolución. De los últimos, se detectó que las infecciones de vías urinarias y/o cervicovaginitis fueron la causa más frecuente, presentándose en el 31.9% de los casos, seguido de la ruptura prematura de membranas, que constituían un 25% de los casos (Figura 5).

FACTORES DE RIESGO MATERNOS

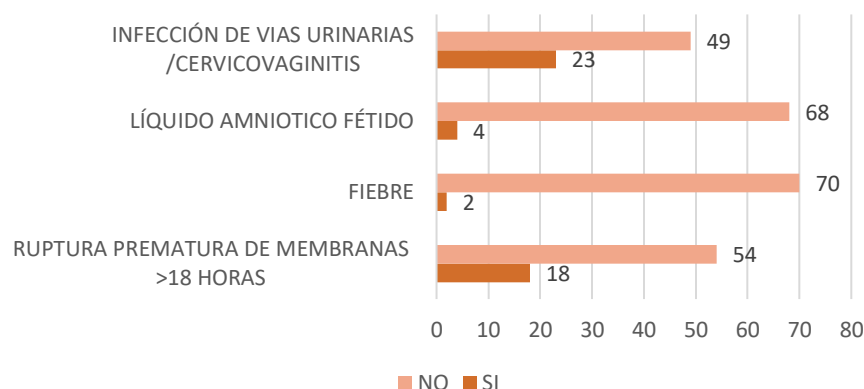


Figura 5. Factores de riesgo maternos para desarrollo de sepsis neonatal de los pacientes hospitalizados en los servicios de UCIN y UCIREN en el Hospital Infantil de Morelia en el periodo comprendido del 01 de enero al 31 de diciembre del 2023.

Entre los factores de riesgo descritos en la literatura para el desarrollo de sepsis neonatal tardía, se menciona la exposición a ventilación mecánica invasiva y la presencia de cateterismo prolongado, por lo que se decidió estudiar dichas variables en la población de muestra.

De los pacientes revisados mediante este enfoque, se encontró que 39 eran portadores de catéter venoso, 27 requirieron ventilación mecánica invasiva, y 5 sonda urinaria (Figura 6).

FACTORES DE RIESGO NEONATALES

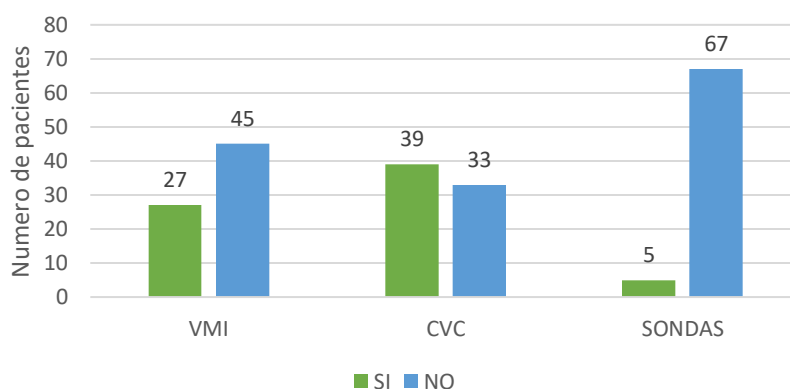


Figura 6. Factores de riesgo neonatales para desarrollo de sepsis en pacientes hospitalizados en los servicios de UCIN y UCIREN en el Hospital Infantil de Morelia en el periodo comprendido del 01 de enero al 31 de diciembre del 2023(VMI= Ventilación mecánica invasiva, CVC= Cateter venoso central).

Por otro lado, se clasificó la población de muestra, de acuerdo con el peso al momento del diagnóstico, encontrando que el 75% de los pacientes diagnosticados con sepsis, tenían un peso menor a 2.5 kg (Figura 7), resultando ser este último, al menos en primera instancia, un factor predeterminante.

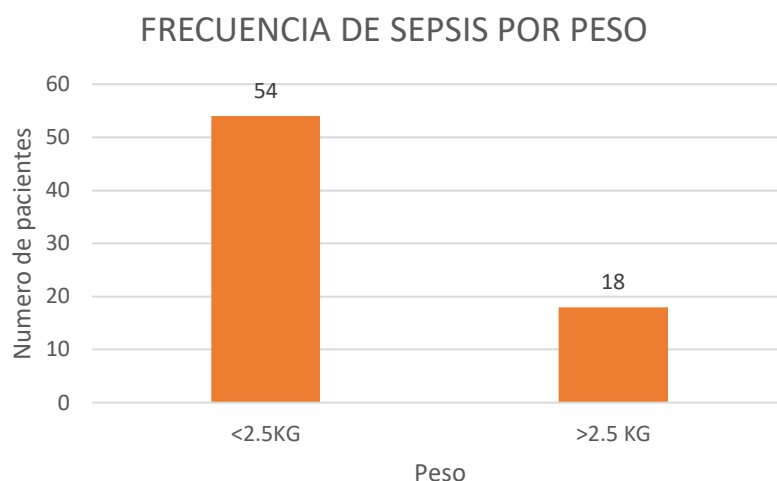


Figura 7. Peso de pacientes hospitalizados en los servicios de UCIN y UCIREN en el Hospital Infantil de Morelia en el periodo comprendido del 01 de enero al 31 de diciembre del 2023.

Todos los pacientes incluidos en el estudio contaban con al menos un hemocultivo y urocultivo, dentro de los cuales solo presentaron aislamiento de patógenos el 58% (Figura 8).

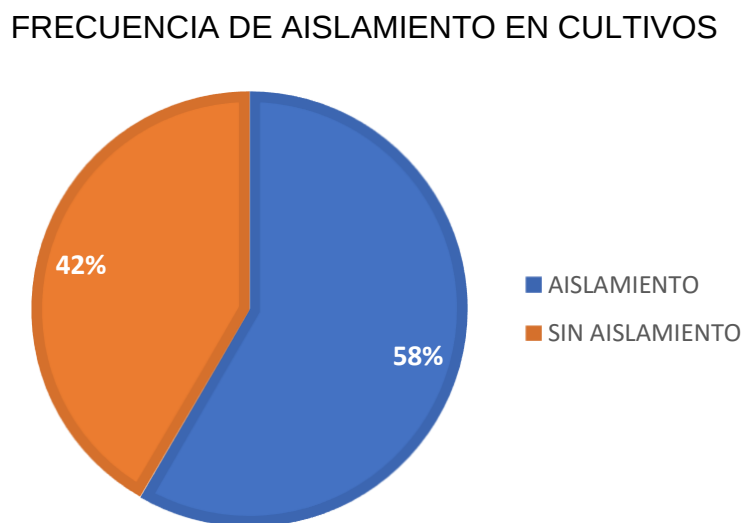


Figura 8. Cultivos con aislamiento de microorganismos en pacientes hospitalizados en los servicios de UCIN y UCIREN en el Hospital Infantil de Morelia en el periodo comprendido del 01 de enero al 31 de diciembre del 2023.

El 49% de los patógenos fueron aislados en hemocultivos, el 35% en urocultivos, 9% en lavado bronquial y 7% en secreción de herida como se puede observar en la Figura 9.

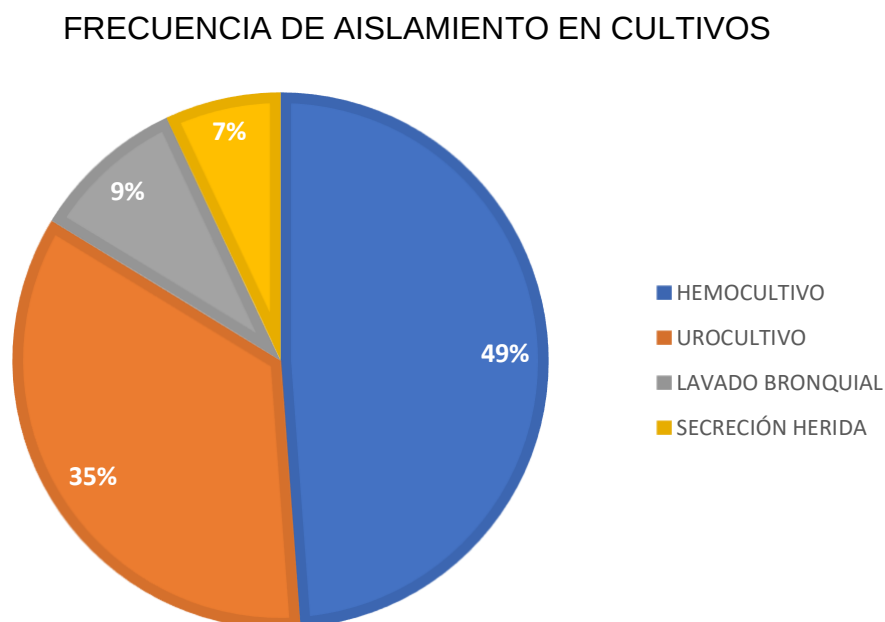


Figura 9. Cultivos que presentaron aislamiento de microorganismos en pacientes hospitalizados en los servicios de UCIN y UCIREN en el Hospital Infantil de Morelia en el periodo comprendido del 01 de enero al 31 de diciembre del 2023.

La *Klebsiella pneumoniae* fue el microorganismo que se aisló en mayor número de cultivos, correspondiendo al 31% de los mismos, seguido de la *Escherichia Coli*, aislada en el 19% de los casos. Otros microorganismos aislados fueron: *Candida albicans*, *Enterobacter cloacae*, *Stenotrophomona maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa*, etc. (ver Figura 10).

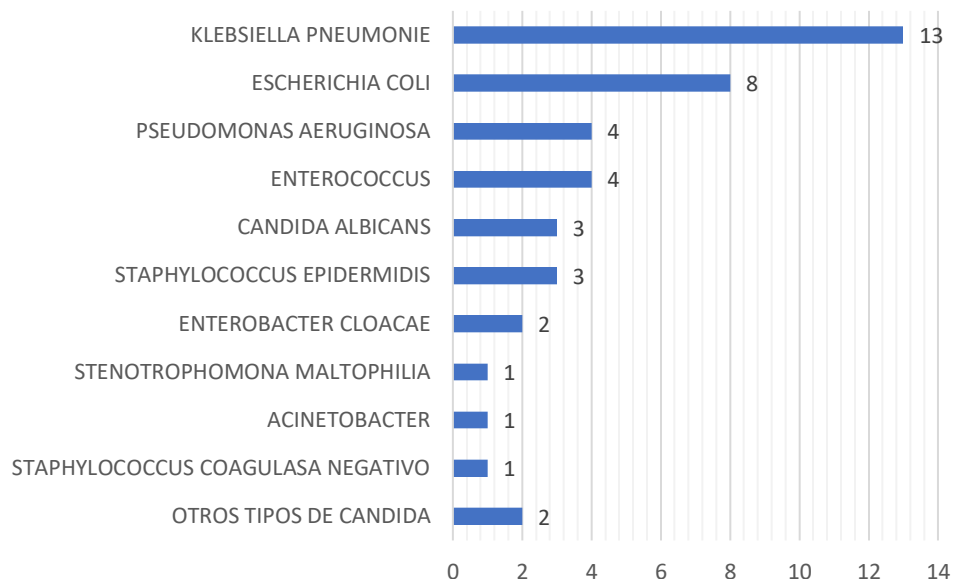
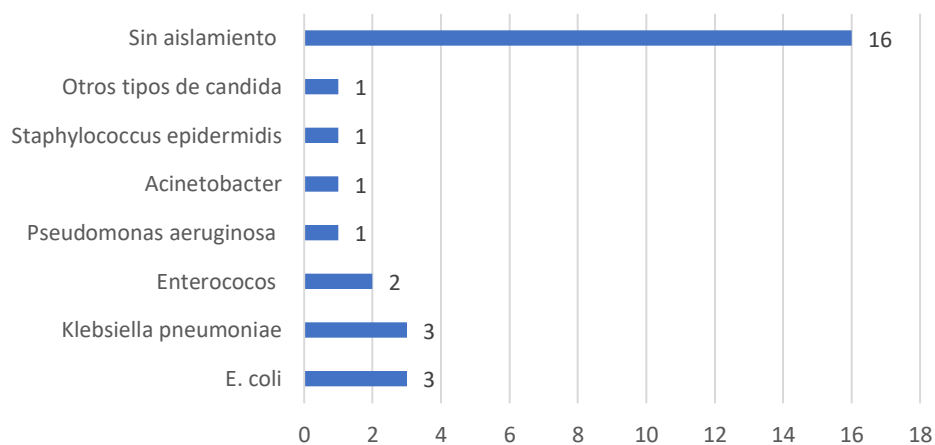


Figura 10. Microorganismos aislados en cultivos de pacientes hospitalizados en los servicios de UCIN y UCIREN en el Hospital Infantil de Morelia en el periodo comprendido del 01 de enero al 31 de diciembre del 2023.

En pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal temprana, se aisló con mayor frecuencia *Escherichia Coli* y *Klebsiella pneumoniae* (Figura 11).

Figura 11. AISLAMIENTO EN PACIENTES CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA



Microorganismos aislados en cultivos de pacientes con sepsis neonatal temprana hospitalizados en los servicios de UCIN y UCIREN en el Hospital Infantil de Morelia en el periodo comprendido del 01 de enero al 31 de diciembre del 2023.

En pacientes con sepsis neonatal tardía se aisló con mayor frecuencia *Klebsiella pneumoniae*, seguido de *Escherichia coli* (Figura 12).

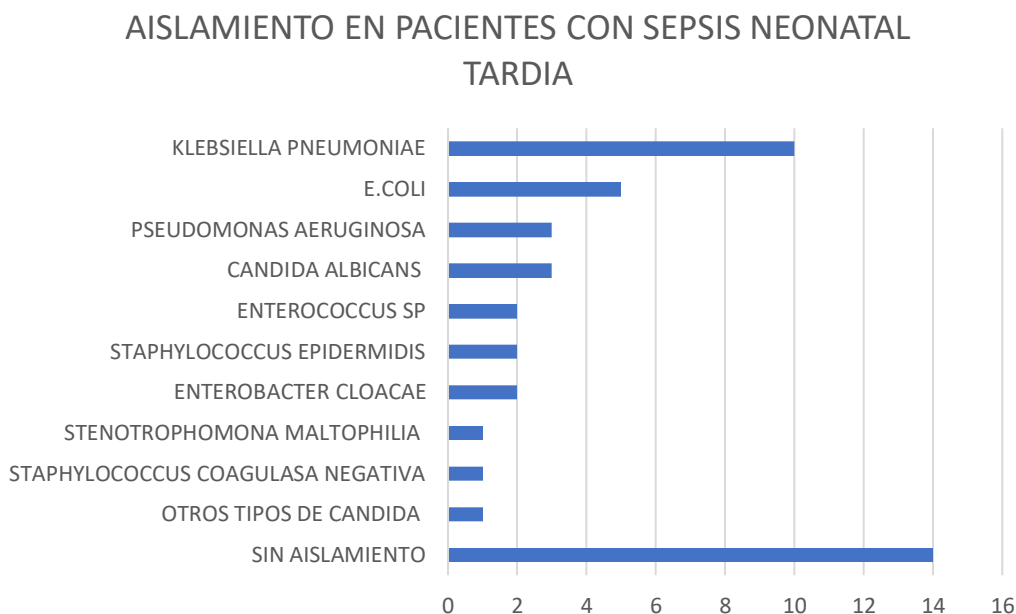


Figura 12. Microorganismos aislados en cultivos de pacientes con sepsis neonatal temprana hospitalizados en los servicios de UCIN y UCIREN en el Hospital Infantil de Morelia en el periodo comprendido del 01 de enero al 31 de diciembre del 2023.

De los 330 pacientes hospitalizados en los servicios de UCIN y UCIREN del hospital infantil de Morelia durante el año 2023, 72 fueron diagnosticados con sepsis neonatal, llegando a fallecer 11 de los mismos, correspondiendo al 15% (Figura 13).

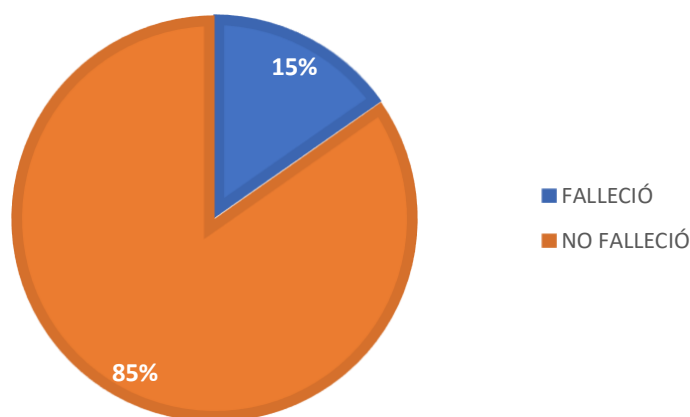


Figura 11. Letalidad en pacientes hospitalizados en los servicios de UCIN y UCIREN en el Hospital Infantil de Morelia en el periodo comprendido del 01 de enero al 31 de diciembre del 2023.

9.1 ANÁLISIS GENERAL DE RESULTADOS

1. Dentro de los resultados obtenidos podemos apreciar que el 63% de los pacientes fallecidos por sepsis neonatal pertenecen al sexo masculino, lo que coincide con la estadística descrita en la literatura.
2. Además, se encontró que el 81% de los pacientes fallecidos presentaron sepsis neonatal tardía.
3. Se encontró que el 63% de los pacientes fallecidos eran portadores de catéteres venosos centrales, lo que sugiere ser un factor de riesgo importante para el desarrollo de sepsis neonatal tardía.
4. Como se puede apreciar en la Figura 10, la *Klebsiella pneumoniae* fue la bacteria más frecuentemente aislada, con predominio de aislamiento en el sexo masculino, correspondiendo a un 77% del total de pacientes registrados.
5. También se encontró que el 84% de los pacientes con *Klebsiella pneumoniae* eran portadores de catéteres venosos centrales, lo que refuerza la aseveración realizada en el punto (3) de ser un factor de riesgo para el desarrollo de este padecimiento en nuestro hospital.
6. El 70% de los casos aislados de *Klebsiella pneumoniae* fueron detectados a través de hemocultivos, contra solo un 23% detectados en urocultivos, lo que sugiere una vía hematógena de entrada, igualmente asociada a la manipulación de los catéteres.
7. El aislamiento de la *Escherichia coli*, (segunda bacteria con mayor frecuencia de aislamiento) fue predominante en el sexo femenino, correspondiendo a un 83% de los casos. Su aislamiento fue principalmente a través de urocultivo. Dato que muestra afinidad con lo descrito en la literatura, donde se menciona que las infecciones de vías urinarias predominan en el sexo femenino, de acuerdo con la anatomía de la uretra.

10. DISCUSIÓN

La sepsis neonatal es la tercera causa de muerte neonatal en México, y se ha reportado un aumento en la incidencia de esta patología en la última década. El diagnóstico de sepsis presenta una dificultad elevada, porque los síntomas clínicos en la etapa inicial son difíciles de diferenciar de otras enfermedades neonatales.

En el presente estudio se encontró un 61% de sepsis neonatal tardía, contra un 39% de sepsis neonatal temprana. Se identificó como principal factor de riesgo materno las infecciones de vías urinarias y cervicovaginales en el último trimestre. Como factores de riesgo neonatales se encontró el bajo peso (< 2.5 kg), el sexo masculino, así como el cateterismo venoso central, no resultó de mayor significancia el uso de sonda vesical o inicio de ventilación mecánica. Los principales microorganismos aislados fueron la *Klebsiella pneumoniae* seguida de la *Escherichia Coli*, la primera en hemocultivo y la segunda en urocultivo, se reportaron algunos aspirados bronquiales y secreción de herida, sin embargo, no resultaron ser estadísticamente significativas.

Según un estudio realizado en el Hospital Juárez de México en el 2004, los factores de riesgo encontrados en los pacientes de la UCIN para sepsis neonatal temprana, fueron el bajo peso al nacimiento (< 2.5 kg) y el antecedente de infecciones maternas (infecciones de vías urinarias y cervicovaginitis en el último trimestre). Observaron que la sepsis neonatal tardía se asoció a estancias hospitalarias prolongadas, intubación, ventilación mecánica, múltiples aspiraciones endotraqueales, catéteres venosos centrales, y descartaron asociación con el uso de sonda vesical. Los gérmenes reportados en ese estudio fueron para sepsis temprana, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*, y para sepsis tardía en primer lugar *Klebsiella pneumoniae* en un 22.7% y *Staphylococcus aureus* en 18.8% (21).

En otro estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría en el año 2022 de pacientes hospitalizados del año 2015-2019 se encontró que el porcentaje de sepsis neonatal representó el 63% y 37% a sepsis neonatal tardía. Se encontró que la

Escherichia Coli, *Staphylococcus aureus*, seguido de *Klebsiella pneumoniae*, fueron los agentes etiológicos más frecuentemente reportados tanto en sepsis neonatal temprana como sepsis neonatal tardía (22).

En un estudio realizado en el Hospital Infantil de México en el año 2003 se encontró que el estafilococo coagulasa negativa era el germen más comúnmente aislado en neonatos con sepsis. El estreptococo del grupo B constituye en Estados Unidos y Europa el agente etiológico más frecuente (22).

11. CONCLUSIONES

El Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos” cuenta con los servicios de UCIN y UCIREN, con 9 y 10 camas sensables respectivamente. En el periodo comprendido del 01 de enero al 31 de diciembre del 2023 se ingresó un total de 330 pacientes. En el presente estudio, se determinó que el 18 % de los pacientes ingresados a dichos servicios fueron diagnosticados con sepsis neonatal, viéndose mayormente afectados los prematuros de entre 28-31.6 sdg, con peso menor a 2.5 kg y predominando en el sexo masculino, arrojando un 61% para sepsis tardía, 54% de ellos, portadores de catéter percútanos o venoso central, lo que nos hace pensar que este sea el principal factor de riesgo. Como germen mas frecuentemente aislado por medio de hemocultivo obtuvimos *Klebsiella pneumoniae* la cual fue predominante en pacientes masculinos con sepsis tardía y portadores de catéteres percútanos, por lo que se sugiere que la vía de entrada pudiera ser hematógena asociada a la manipulación de estos accesos vasculares, considerándose como un factor de riesgo importante para el desarrollo de este padecimiento en nuestro hospital. Si bien, la sepsis asociado a cuidados de la salud o de origen nosocomial puede verse empalmada con la evolución de un paciente con sepsis tardía, no se puede descartar que dicho germen aislado sea propio del paciente ya que recordando las bacterias gram negativas contribuyen del 20 al 42% de los casos de sepsis tardía. De igual manera, durante nuestro estudio, no nos detuvimos a analizar datos clínicos de manera individual como fiebre, choque, deterioro ventilatorio, convulsiones, entre otros, de cada uno de los pacientes, por lo que se podría realizar un nuevo estudio que evalúe cada una de las condiciones clínicas con las que debuten los pacientes.

12. RECOMENDACIONES

Como se puede apreciar en nuestros resultados la mayor parte de los casos de sepsis neonatale se presentan dentro de la definición de sepsis tardía y se ven asociados a la presencia de un catéter venoso central por lo que se recomienda:

1. Realizar un lavado de manos adecuado al entrar al servicio de UCIN y UCIREN, antes y después de tocar a cualquier paciente, antes de introducir o ajustar un catéter central.
2. Preparar los líquidos parenterales bajo una campana de flujo laminar y con técnica estéril.
3. Valorar diariamente la necesidad mantener el catéter venoso central.
4. Tomar muestras de catéter con adecuada técnica estéril.
5. Realizar limpieza exhaustiva de cunas e incubadoras tras el egreso del paciente.
6. Prohibir el uso de uñas postizas o con esmalte, así como el uso de anillos, pulseras o relojes.
7. Iniciar la alimentación enteral en cuanto sea posible para retiro de nutrición parenteral y con ello retiro temprano de catéteres.
8. Se recomienda realizar punción lumbar a todos los pacientes con sepsis neonatal que cuenten con un hemocultivo positivo ya que pueden presentar meningitis sin ser evidente por clínica, requiriendo continuar el esquema antibiótico durante 21 días; un tratamiento inadecuado o incompleto puede favorecer la morbimortalidad.
9. Se recomienda la gestión de Procalcitonina ya que es un biomarcador temprano de sepsis neonatal y nos ayudaría a realizar un diagnóstico más oportuno.
10. Se sugiere a la toma de urocultivo en caso de sepsis tardía, la toma conjunta de examen general de orina, ya que en caso de presentarse uno positivo y otro normal, se podría tratar de una contaminación y no de urosepsis.
11. Al saber que nuestra principal bacteria en crecimiento es un gram negativo, se sugiere, estar atentos a la clínica dada por dicha bacteria antes de llegar al estado de choque en los pacientes y valorar el uso de antibióticos sensibles a esta de manera oportuna.

13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adhisivam B, Ballambattu VB. Neonatal Sepsis—Newer Insights. Indian Journal of Pediatrics. 2021.
2. Villanueva Garcia D, Rodriguez Cortes P, Chavez Aguado P, Segura Cervantes E. Guia de Práctica Clínica. En Diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la sepsis neonatal.: CENETEC; 2019.
3. Cortés J, Fernandez Cruz L, Beltrán Zuñiga E, Narváez C. Sepsis neonatal: aspectos fisiopatológicos y biomarcadores. Médicas UIS. 2019;; p. 35-47.
4. Fleischmann C, Reichert F, Cassini A, Horner R. Global incidence and mortality of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. Global child health. 2021;; p. 745-752.
5. Singer M DCSCea. Las definiciones del tercer consenso internacional para la sepsis y el shock séptico. Pubmed. 2016.
6. B Kan HRPL. An immunological perspective on neonatal sepsis. Trends Mol Med. ; 22(4): p. 290-302.
7. Glaser MA, MSN , NNP , Hughes LM. Neonatal Sepsis - A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies. Advances in Neonatal Care. 2020; 0(0): p. 1-12.
8. Eichenwald E, Hansen AR, Martin CR. Cloherty and Stark's Manual of Neonatal Care Philadelphia: wolters kluwer; 2017.
9. Bin W. PZ,YL,YW. Klebsiella pneumoniae induced multiple invasive abscesses. Lancet: infectious diseases. 2019.
10. R. C. Klebsiella pneumoniae. REIE. 2016; 11.
11. Santiago A, Freud C, Déley G. Risk factors associated with lateonset neonatal sepsis. Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social. 2019;; p. 226-231.
12. Chauhan N TSJU. Potential biomarkers for effective screening of neonatal sepsis infections: an overview. Microb pathog. 2017; 107: p. 234-242.
13. Wynn JL WH. Pathophysiology and Treatment of Septic shock in neonates. Clin Perinatol. 2010; 2.
14. Sola A, Mir R, Lemus L, Fariña D. Suspected Neonatal Sepsis: Tenth Clinical Consensus of the Ibero-American Society of Neonatology (SIBEN). NeoReviews. 2020; 21(8): p. 505-534.
15. Cantey J, Lee J. Biomarkers for the Diagnosis of neonatal Sepsis. Clin Perinatol. 2021; 48: p. 215-227.
16. Celik I, Hanna M, Canpolar F. Diagnosis of neonatal Sepsis: The Past, Present and Future. Pediatr Res. 2022.
17. Fleiss N, Schwabenbauer K, Randis T. What is new in the managementof neonatal early-onsep sepsis? Arch Dis Child Fetal Neonatal. 2023; 108: p. 10-14.
18. Sepsis bacteriana del recién nacido. En Guías clínicas del departamento de neonatología. México; 2011. p. 2-12.
19. Kostlin-Gille N, Serna L, Bubser C. Early initiation of antibiotic therapy and short-term outcomes in preterm infants: a single-centre retrospective cohort analysis. Archi Dis Child Fetal Neonatal. 2023;; p. 623-630.
20. Mariño A, Beltrán S, Coronel W. Consenso de expertos sepsis neonatal tardía. 2021.
21. Cruz Martinez E, Ulloa Ricárdez A. Factores de riesgo asociados a sepsis temprana y tardía en recién nacidos. Ciudad México.
22. Ramirez Zanatta GI. Etiología de sepsis neontal temprana y tardía en el Instituto Nacional Perinatología del 2015 al 2019. Ciudad de México.

14 . ANEXOS

14.1 FICHA PARA RECOLECTAR LA INFORMACIÓN:

PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A SEPSIS NEONATAL EN RECIEN NACIDOS HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL INFANTIL

Nombre del paciente: _____ EXP: _____

1.- EDAD GESTACIONAL

< 27.6 sdg ☐ 28-31.6 sdg ☐ 32-33.6 sdg ☐ 34-36.6 sdg ☐ 37-42 sdg ☐

2.- DIAS DE VIDA EXTRAUTERINA AL DIAGNÓSTICO DE SEPSIS

<3 días de vida extrauterina ☐ >3 días de vida extrauterina ☐ DVEU: _____

3.- PESO AL NACER

< 2.5 kg ☐ > 2.5 kg ☐

4.-GÉNERO

Femenino ☐ Masculino ☐

5.-PREVIO AL DIAGNOSTICO DE SEPSIS ¿REQUIRIÓ VENTILACIÓN MECANICA INVASIVA?

Si ☐ Días: _____ No ☐ Tipo de apoyo ventilatorio: _____

6.-PREVIO AL DIAGNOSTICO DE SEPSIS ¿SE LE COLOCÓ CATETER VENOSO CENTRAL O CATETER PERCUTANEO?

Si ☐ No ☐

7.- PREVIO AL DIAGNOSTICO DE SEPSIS ¿SE COLOCO Sonda VESICAL, ENDOPLEURAL U OTRA?

Si ☐ No ☐

8.- LA MADRE DEL PACIENTE ¿PRESENTÓ ALGUNO DE LOS SIGUIENTES FACTORES DE RIESGO?

RPM >18hrs ☐ Fiebre materna ☐ Corioamnionitis ☐ Líquido amniótico fétido ☐

Infección de vías urinarias/ vaginosis ☐

9.- CULTIVOS REALIZADOS

Lavado bronquial ☐ Hemocultivo ☐ Urocultivo ☐ Secreción ocular ☐

Secreción de herida ☐

10.RESULTADO DE CULTIVO:

Aislamiento de patógeno ☐ Sin aislamiento de patógeno ☐

Patógeno aislado: _____

Tipo de cultivo: _____

10.-MORTALIDAD

Falleció ☐ No falleció ☐

14.2 DATOS DE RECURSOS HUMANOS:

1.-TESISTA

Dra. Diana Goretti Rangel Torres
Residente de 3er año de pediatría

2.-ASESORA DE TESIS

Dra. Saraí Estefanía Ángel Espino
Especialidad: Neonatología