



UNIVERSIDAD DEL
AZUAY

UNIVERSIDAD DEL AZUAY

FACULTAD DE MEDICINA

“EPIDEMIOLOGIA DE LA SEPSIS NEONATAL TARDÍA EN EL ÁREA DE
NEONATOLOGÍA DE LA FUNDACIÓN HUMANITARIA PABLO JARAMILLO.
ENERO 2010- DICIEMBRE 2011.”

TRABAJO DE GRADUACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
MÉDICO

AUTORES: ROSANA DANIELA CÓRDOVA SERRANO

ANDREA MARCELA WEBSTER CARRIÓN

DIRECTOR: DR. ESTEBAN VINTIMILLA

CO DIRECTOR: DR. REMIGIO PATIÑO

ASESOR: DR. FABRICIO LAFEBRE

CUENCA, OCTUBRE 2012

Agradecimiento

A Dios por darnos la oportunidad de cumplir este sueño y ser nuestra fortaleza y guía en cada paso.

A nuestras familias por el amor y el apoyo incondicional.

A cada uno de nuestros profesores durante estos seis años de formación, por motivarnos, alentarnos, y sembrar en nosotros ese amor por esta profesión.

A nuestro director Dr. Esteban Vintimilla, Co-Director Dr. Remigio Patiño, Asesor Dr. Fabricio Lafebre, Colaborador Dr. Xavier Abril por su tiempo y dedicación.

A la Fundación Pablo Jaramillo por abrirnos las puertas para hacer esto posible.

A nuestros compañeros, amigos y todas las personas que estuvieron a nuestro lado en estos años de formación.

INDICE

Correspondencia	ii
Resumen	iii
Abstract	iv
Introducción	1
Fundamento Teórico	2
Planteamiento del problema	7
Justificación	9
Metodología	10
Consideraciones Éticas	11
Resultados	12
Figura 1. Participantes en el estudio.	15
Gráfico 1. Distribución por diagnóstico.	16
Gráfico 2. Resultado de Hemocultivos	17
Gráfico 3. Parámetros de Laboratorio: Germen: Sepsis Tardía.	18
Tabla 1. Distribución de sepsis neonatal tardía según variables.	19
Discusión	20
Conclusión	25
Recomendaciones	26
Referencias	27

Título: “Epidemiología de la Sepsis Neonatal Tardía en el área de Neonatología de la Fundación Humanitaria Pablo Jaramillo, Enero 2010- Diciembre 2011.”

Título Corto: Epidemiología de la Sepsis Neonatal Tardía.

Autores: Córdova Serrano, Rosana Daniela.¹, Webster Carrión, Andrea Marcela²

Afiliaciones:

1. Facultad de Medicina. Universidad del Azuay. Cuenca-Ecuador.
2. Facultad de Medicina. Universidad del Azuay. Cuenca-Ecuador.

Recuento de palabras en el resumen: 241

Recuento de palabras en todo el artículo: 4996

Correspondencia:

E mail:

CR: rosyc35@hotmail.com

WA: angiewebsterca@gmail.com

Dirección para entrega de correo:

Calle del Ingeniero, #50, Ciudadela de los Ingenieros, Monay, Cuenca, Ecuador.

Teléfonos:

[593] 72 459176

[593] 74 075123

Resumen

Introducción: Nuestro objetivo fue identificar la epidemiología de la sepsis tardía en el área de Neonatología de la Fundación Humanitaria Pablo Jaramillo durante los años 2010 y 2011, sabiendo que ésta constituye una importante causa de morbimortalidad neonatal. Contar con datos propios proporcionará bases para la prevención, diagnóstico y manejo oportuno de ésta patología y favorecerá el uso racional de antibióticos.

Materiales y Métodos: Se realizó un estudio descriptivo longitudinal, retrospectivo a partir de datos procedentes de historias clínicas, identificando los neonatos con sepsis probable, y entre éstos, los correspondientes a sepsis tardía. Utilizamos el programa SPSS v-19 para el análisis. Se definió como sepsis tardía a aquella diagnosticada en neonatos mayores a 72 horas y hemocultivo positivo. Aquellos con datos incompletos fueron excluidos.

Resultados: Se analizó un total de 676 neonatos. La tasa de sepsis probada por hemocultivo fue 7,5/1000 nacidos. Se identificó 11,8% con clínica de sepsis y 38,2% de ellos con probable sepsis tardía. Se encontró asociación la edad gestacional ($p < 0.05$). Se confirmó sepsis tardía en 48% de los neonatos con sospecha clínica, aislándose predominantemente estafilococo coagulasa negativo en el 66%.

Conclusión: La tasa de sepsis neonatal cumple las tendencias para América del Sur, encontrándose diferencia en la incidencia de sepsis tardía, siendo menor a la reportada mundialmente. La confirmación por hemocultivo fue superior a la esperada, siendo el estafilococo coagulasa negativo el mayormente aislado, con patrones de resistencia altos.

Palabras Clave: Sepsis neonatal, sepsis tardía, hemocultivo.

Abstract

Introduction: Our goal was to identify the epidemiology of late onset sepsis in the Neonatology area of “*Fundación Humanitaria Pablo Jaramillo*” during 2010-2011, which constitutes an significant cause of neonatal morbidity. Having our own data will provide the basis for prevention, diagnosis and early management of this pathology.

Materials and methods: A longitudinal, retrospective, descriptive study was performed with data from clinical records. We identified neonates with suspected sepsis, and among them, those corresponding to late onset sepsis. We employed SPSS v-19 to analyze the data. Late onset sepsis was defined as the one diagnosed in neonates who are older than 72 hours of age with a positive blood culture. Those with incomplete information were excluded.

Results: A total of 676 neonates were studied. The rate of blood culture proven neonatal sepsis was 7.5 per 1000 live births. We identified 11.8% with clinical sepsis, among them 38.2% had suspected late onset sepsis. We found association between gestational age ($p < 0.05$). Late onset sepsis was confirmed in 48% of neonates with clinical suspicion, isolating predominantly coagulase-negative staphylococci in 66%.

Conclusion: The rate of neonatal sepsis meets the trends for South America with a difference in the incidence of late onset sepsis compared with the rest of the world. Blood culture confirmation was higher than expected. The most commonly isolated germ was coagulase-negative staphylococci with higher antibiotic resistance patterns.

Key words: Neonatal sepsis, late onset sepsis, blood cultures.



Diana Lee Rodas
Translated by,
Diana Lee Rodas

“EPIDEMIOLOGIA DE LA SEPSIS NEONATAL TARDÍA EN EL ÁREA DE NEONATOLOGÍA DE LA FUNDACIÓN HUMANITARIA PABLO JARAMILLO 2010-2011.”

INTRODUCCIÓN

La sepsis neonatal es definida como el síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas de infección sistémica que se confirma al aislarse en el hemocultivo u otro líquido estéril, bacterias, hongos o virus y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida. La sepsis de inicio tardío es la que se manifiesta después de las 72 horas de edad postnatal. La fuente de infección es generalmente nosocomial, aunque puede ser adquirida en la comunidad. La vía de transmisión es horizontal.

La bibliografía mundial señala una incidencia de 3.5 a 8.9 / 1000 en América del Sur y el Caribe. Datos de Estados Unidos y Australia reportan 1.5 a 3.5 /1000 para sepsis temprana y 6/1000 para sepsis tardía, un total de 6–9/1000.(1)

La Organización Mundial de la Salud estima un millón de muertes anuales relacionadas a sepsis neonatal. Un 42% de las mismas ocurren en la primera semana de vida y constituyen el 10% de las causas de mortalidad de los niños menores de 5 años.

El hemocultivo es el “gold standard” y debe realizarse en todos los casos en los que se sospechen de sepsis, constituye la mejor guía para la terapia antimicrobiana.

FUNDAMENTO TEÓRICO

La sepsis neonatal es definida como el síndrome clínico caracterizada por signos y síntomas de infección sistémica que se confirma al aislarse en el hemocultivo u otro líquido estéril, bacterias, hongos o virus y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida.(2)

De acuerdo al tiempo de presentación puede ser de dos tipos: (3)

1. Sepsis de inicio temprano: se presenta en las primeras 72 horas de vida. Es causada por microorganismos provenientes de la madre, adquiridos vía vertical. Se produce por diseminación hematógena, transplacentaria después de una bacteremia materna o a través del canal de parto. Se conoce también como sepsis in útero, congénita, connatal o vertical. Su forma de presentación es usualmente como distrés respiratorio.
2. Sepsis de inicio tardío: se inicia después de 72 horas de edad postnatal. La fuente de infección es generalmente nosocomial, aunque puede ser adquirida en la comunidad. La vía de transmisión es horizontal. Su forma de presentación es habitualmente como septicemia, neumonía o meningitis.

La incidencia global de sepsis neonatal varía de un hospital a otro y a lo largo de los años. Se estima una incidencia de 0,5 a 8/1000 recién nacidos vivos y es más elevada en recién nacidos de bajo peso al nacer y prematuros.

La bibliografía mundial señala una incidencia que varía desde 7.1-38 / 1000 nacidos vivos en Asia, de 6.5 a 23/1000 nacidos vivos en África, y de 3.5-8.9 / 1000 en América del Sur y el Caribe. Datos de Estados Unidos y Australia reportan 1.5-3.5 /1000 para sepsis temprana y 6/1000 para sepsis tardía, un total de 6–9/1000.(1)

Hay evidencia de una disparidad mundial en la incidencia, encontrándose de 2-4/1000 nacidos vivos en países desarrollados y de 10/1000 nacidos vivos en subdesarrollados. En países subdesarrollados el problema radica en la proporción alta de partos en

condiciones precarias con ausencia de atención por parte de personal médico en las primeras horas de vida. En países desarrollados el principal problema es la alta tasa de partos pretérmino extremos con infecciones nosocomiales por gérmenes multiresistentes.(4)

Los niños prematuros tienen una incidencia aumentada de sepsis. En niños con muy bajo peso al nacer (menor 1000 gr), se encuentra una incidencia de 26/1000.

Los factores de riesgo pueden ser:

- Intrínsecos: Inmunodeficiencia relativa del neonato, compromiso de la puerta de entrada a patógenos potenciales (inmadurez de la barrera dérmica, mucosa de tracto gastrointestinal y respiratorio), flora endógena, inicio tardío de alimentación enteral, estancia hospitalaria prolongada, prematuridad, infección superficial, anomalías estructurales.
- Extrínsecos: Procedimientos invasivos como accesos vasculares centrales de permanencia prolongada, infusión de nutrición parenteral, uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro, intubación endotraqueal, soporte ventilatorio, procedimientos quirúrgicos, higiene pobre, uso de bloqueadores de la bomba de protones o bloqueadores H2.

Su etiología es fundamentalmente bacteriana, con diferencia de los agentes causales según el lugar de realización de los diferentes estudios en las áreas de neonatología. Según la tendencia internacional, las bacterias gram positivas originan el 83% de las infecciones sistémicas tardías. El más frecuentemente aislado es el *Staphylococcus epidermidis* o *coagulasa negativo*, en segundo lugar *Staphylococcus aureus*, y algunos Gram negativos como *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Pseudomona aeruginosa* y algunas especies de *enterobacter*, *acinetobacter* y hongos como *cándida spp.*(3)

En un estudio realizado en Colombia(5) reportan los gérmenes gram negativos como los más prevalentes 55% vs 38%. *Staphylococcus epidermidis* fue el más comúnmente aislado con 26%, *Klebsiella pneumoniae* 12%, *E. coli* 10%, *pseudomona aeruginosa*

8%. La suma de patógenos anaerobios 30%, hongos 7% siendo la *Candida albicans* la única aislada.

El sitio más común de aislamiento fue la sangre con 78%, orina 11%, líquido cefalorraquídeo 3% y peritoneo 3%.

La sepsis neonatal tardía por *Staphylococcus epidermidis*, solo se confirma al 100% cuando se aísla mínimo en dos hemocultivos tomados en dos sitios diferentes de forma simultánea. (3)

Otros agentes causantes de sepsis neonatal en menor frecuencia son *Listeria monocytogenes*, *Chlamydia pneumoniae*, *Enterobacter sp*, *Bacteroides sp* y *Clostridium sp*.

Cuando se asocia a meningoencefalitis, los gérmenes etiológicos pueden ser adenovirus, enterovirus, coxsackie, herpes virus simple, citomegalovirus, hepatitis B, VIH, toxoplasmosis, rubeola, entre otros.

En niños pretérmino cobra importancia el Estafilococo coagulasa negativo (*Staphylococcus Epidermidis*) siendo en ellos el de mayor prevalencia.

Signos:

- Pulmonares: Apnea, taquipnea, bradipnea, distress.
- Cardiovasculares: En la fase inicial se puede observar hipertensión pulmonar secundaria, disminución del gasto cardiaco e hipoxemia, que se siguen de una fase tardía caracterizada por bradicardia e hipotensión sistémica.
- Metabólicos: Hipoglicemia, hiperglicemia, acidosis metabólica o mixta e ictericia.
Neurológicos: Hipoactividad, hipotonía, llanto débil, fontanela abombada y/o tensa, irritabilidad, letargo, crisis convulsivas, alteración de la conciencia, rigidez, signos neurológicos focales. La meningitis es la manifestación más frecuente de la infección del SNC.
- Gastrointestinales: Residuo gástrico, intolerancia a la vía enteral, vómito, diarrea, distensión abdominal, íleo, hepatomegalia y esplenomegalia, enterocolitis necrotizante.

- Sistema Renal: Insuficiencia renal aguda
- Hematológico: Petequias, púrpura, sangrado y coagulación intravascular diseminada.

Diagnóstico

Hemocultivo: Es el “gold standard” y debe realizarse en todos los casos en los que se sospechen de sepsis, constituye la mejor guía para la terapia antimicrobiana. Su positividad es mayor cuando se toma 0,5 c.c. de sangre en condiciones estériles de una vena periférica, y siempre muestras de dos venas distintas(6).

Tamizaje para sepsis: Debe ser realizado en los neonatos que con clínica sugestiva, sin embargo resultados negativos con clínica altamente sugerente no deben detener el inicio del tratamiento. Dentro de este panel se encuentran: leucocitos totales, conteo absoluto de neutrófilos, relación entre neutrófilos maduros e inmaduros, VSG, PCR. La presencia de dos parámetros anormales se asocia con sensibilidad entre 93% a 100% y especificidad de 83%, con valor predictivo negativo de 100% y positivo 27%.

Reactantes de fase aguda: Son los más utilizados, lo constituyen los péptidos endógenos que son producidos por el hígado frente a la infección o daño tisular como parte de la respuesta inmediata.

- PCR se sintetiza dentro de las 6 a 8 h después de la exposición a la infección o daño tisular, su vida media es de 19h. Su sensibilidad varía entre 43 a 90% y en especificidad de 70 a 78%. Las mediciones seriadas tienen mayor utilidad diagnóstica que las mediciones aisladas.
- Procalcitonina: es producida en los monocitos y hepatocitos. Se eleva de manera fisiológica en las primeras 48 horas de vida estableciéndose el límite superior de la normalidad en 3 ng/ml en los 3 primeros días de vida y en 0,5 ng/ml posteriormente. En condiciones anormales se eleva 4h después de la exposición a la endotoxina bacteriana. Con pico máximo en 6 a 8 h y permanece elevada

por 24h con vida media de 25 a 30h. En un estudio multicéntrico la sensibilidad fue de 81.4% y especificidad de 80.6% VPP: 87.3%, y VPN: 77.5%.(3)(7)

- Citocinas y quimiocinas: mayor utilidad como marcadores de fase temprana. Los más importantes son la IL6, IL8.(8)

Cuando las pruebas de diagnóstico rápido son positivas se considera *sepsis probable* y se inicia antibioterapia empírica. Si son negativos se considera *sepsis no probable* y no se realiza tratamiento. No obstante, si persiste clínica compatible, se repite la analítica a las 12-24 horas y se actúa en función de los resultados. Una vez conocida la microbiología, si es positiva se diagnostica *sepsis probada* y si es negativa, *sepsis clínica*.

Los protocolos de estudio de Sepsis neonatal indican la búsqueda de microorganismos patógenos en sitios normalmente estériles, por lo que es importante un examen de orina, una radiografía de tórax y punción lumbar.

El urocultivo en neonatos de menos de 72 horas de vida tiene baja sensibilidad y en ausencia de anomalías anatómicas conocidas no está recomendado, sin embargo, es obligatorio en neonatos evaluados por sepsis neonatal tardía.

Es importante tener en cuenta la cobertura para hongos en vista de la alta morbimortalidad (20 – 40%) de dichas infecciones en pacientes neonatales sobre todo en niños pretérmino. Se sugiere sospechar y descartar infección micótica en todo prematuro que se encuentre o haya permanecido en ventilación mecánica, antibióticos previos, uso de anti H2, corticoides, cirugías abdominales, trombocitopenia y que tenga una mala evolución clínica.

Estudios de imagen:

- Radiografía de tórax donde se evidenciarán infiltrados segmentares o lobares y efusión pleural, TAC o RM de cráneo en una meningitis complicada.
- Ecografía transfontanelar: ventriculitis, ecogenicidades parenquimatosas, y cambios crónicos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Datos publicados por el CEPAR, Centro de Estudio de Población y Desarrollo Social, indican que la sepsis mantiene una tasa de mortalidad neonatal temprana, es decir menor a siete días, de 13/1000, la mismo que representa el 76.5% de la tasa de mortalidad neonatal general de 17/1000 nacidos vivos.

En un estudio realizado en la Maternidad Enrique Sotomayor (9) en el año 2006 se observó que la sepsis neonatal tardía ocupa el segundo lugar entre las causas de muerte neonatal con 28,4/100 casos y la sepsis temprana ocupa el cuarto lugar.

La Organización Mundial de la Salud estima un millón de muertes anuales relacionadas a sepsis neonatales. Un 42% de las mismas ocurren en la primera semana de vida, y constituyen el 10% de las causas de mortalidad de los niños menores de 5 años.

La sepsis neonatal tardía es adquirida principalmente en las salas de neonatología. Se han realizado varios estudios tanto en países desarrollados como subdesarrollados para identificar la incidencia de ésta y los microorganismos aislados con más frecuencia, encontrándose ciertas variaciones en cuanto a gérmenes más prevalentes, patrones de distribución y sensibilidad antibiótica.

JUSTIFICACION

Se ha decidido realizar este estudio en base a la carencia de publicaciones similares en unidades de nuestra ciudad y país, a más de ser una patología encontrada en el área de neonatología de la Fundación Humanitaria Pablo Jaramillo, sin datos que muestren su prevalencia y microorganismos más frecuentes.

Los resultados de este estudio serán útiles ya que inicialmente el tratamiento se realiza de manera empírica en base a la supuesta etiología de la sepsis tardía, por lo tanto al contar con datos propios se tendrá mayor efectividad o se reforzará el sustento para el tratamiento que se ha venido instaurando basado en la literatura universal extrapolada a nuestro medio.

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Identificar la epidemiología referente a la sepsis tardía en el área de Neonatología de la Clínica Humanitaria Pablo Jaramillo.

Objetivos específicos:

- Identificar la incidencia de sepsis tardía confirmada por cultivos en el área de Neonatología de la Clínica Humanitaria Pablo Jaramillo y en relación al número de nacimientos.
- Identificar los factores asociados al desarrollo de sepsis neonatal.
- Identificar los microorganismos causantes y su incidencia en sepsis neonatal tardía.
- Identificar patrones de sensibilidad y resistencia antimicrobiana de los gérmenes más frecuentes.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, retrospectivo en la Unidad de Neonatología de la Fundación Humanitaria Pablo Jaramillo, a partir de una base de datos obtenida de historias clínicas, durante el período enero 2010 – diciembre 2011, identificando a la población diagnosticada de sepsis probable, y entre ésta los correspondientes a sepsis tardía, es decir mayores a 72 horas de vida. Se excluyeron las historias clínicas con datos incompletos.

Se utilizó el programa SPSS v-19, el mismo que permitió construir tablas y gráficos para el análisis correspondiente.

CONSIDERACIONES ETICAS

Por las características metodológicas de este estudio no fue necesario la intervención sobre ningún paciente, la información se recolectó en base a las Historias Clínicas de la Institución con la autorización del Director de la misma. Los datos serán manejados con confidencialidad y el trabajo será presentado a las autoridades de la Fundación Humanitaria Pablo Jaramillo y de la Facultad de Medicina para garantizar los aspectos éticos planteados.

RESULTADOS

Durante el período comprendido entre el primero de enero de 2010 y 31 de diciembre de 2011 se registraron 688 ingresos a la unidad de Neonatología de la FHPJ; de éstos hemos excluido 12 neonatos por no cumplir con criterios de inclusión mencionados anteriormente, analizándose un total de 676 neonatos. (Figura 1) 56,66% correspondieron al sexo masculino y 43,34% al sexo femenino.

En relación al peso el 60,2% de niños al ingreso presentaba un peso normal (mayor a 2500g pero menor a 4000g), 33,1% peso bajo al nacer (menor a 2500g pero mayor a 1500g), 3,8% muy bajo peso al nacer (menor a 1500g pero mayor a 1000g), 1,3% extremadamente bajo al nacer (menor a 1000g), 1,5% sobrepeso (mayor a 4000g).

Según la edad gestacional al nacimiento del total de niños, el 42,8% fueron pretérmino, 56,1% a término y postérmino 1,2%.

El lugar de procedencia de los neonatos corresponde a 76,9% de la Fundación Pablo Jaramillo Crespo, 11,4% de su domicilio, 7,2% de clínicas, 4,4% de Hospitales, siendo ingresados en distintas áreas según su estado.

De estos niños el 9,9% ingresó en Cuidados Mínimos, el 50,7% en Cuidados Intermedios, el 11,1% en Cuidados Intensivos, en Fototerapia el 21% y en Aislamiento 7,2%.

Se identificó a 11,8% de neonatos con clínica de sepsis de los cuáles el 61,72% correspondían a menores de 72 horas clasificados como probable sepsis temprana, y 38,2% niños mayores o igual a 72 horas, probable sepsis tardía. (Gráfico 1)

La tasa obtenida de sepsis pacientes con sospecha de sepsis fue 30/1000 nacimientos en la FHPJ, y con sepsis probada por cultivo 7,5/1000 nacidos.

Dentro de los neonatos clasificados como probable sepsis tardía, 15 hemocultivos resultaron positivos correspondiendo al 48%. Dentro de los clasificados como sepsis

temprana fueron positivos 9,8% de los hemocultivos en los neonatos con sospecha de sepsis y 68,62% negativos y 21,5% no cuentan con hemocultivos. (Gráfico 2)

En los neonatos con probable sepsis tardía; 38,7% pertenecen al sexo femenino y 61,9% al sexo masculino, ($p = 0,039$) (Tabla 1)

Entre los neonatos con clínica de sepsis de acuerdo al peso, el 3,22% corresponden a peso extremadamente bajo, 9,6% muy bajo peso al nacer, 38,7% peso bajo al nacer, 48,38% peso normal y no existieron niños de peso alto con probable sepsis tardía. Al ser un número pequeño de pacientes se agruparon los de peso extremadamente bajo, muy bajo y bajo al nacer, sin embargo no se encontró relación estadísticamente significativa con ($p > 0,05$). (Tabla 1)

Según la edad gestacional 61,29% de los niños con probabilidad de sepsis tardía fue pretérmino y 32,25% a término, 6,5% corresponden a neonatos posttérmino ($p < 0,05$). (Tabla 1)

El lugar de procedencia de los neonatos diagnosticados de sepsis clínica tardía, el 74,2% fueron de la Fundación Humanitaria Pablo Jaramillo Crespo, 16,1% procedían de sus domicilios, 3,2% de clínicas y 6,4% de Hospitales. (Tabla 1)

Del total de neonatos con sepsis comprobada por hemocultivo, el germen más frecuentemente aislado fue *Estafilococo Coagulasa Negativo* (65%), seguido por *Escherichia Coli*(20%), y posteriormente *Klebsiella Pneumoniae*, *Pseudomona Aureuginosa* y *Estafilococo Aureus* (5% cada uno).

Si se tiene en cuenta solamente los neonatos que adquirieron sepsis tardía, el microorganismo más frecuente fue de igual manera el *Estafilococo Coagulasa Negativo* en un 66,67% de hemocultivos, seguido por *Escherichia Coli* (20%) y posteriormente *Pseudomona Aureuginosa* y *Klebsiella Pneumoniae* (6,667% cada uno), sin aislarse hongos.(Gráfico 3).

Teniendo en cuenta los patrones de sensibilidad y resistencia, en cuanto al *estafilococo coagulasa negativo* se refiere, se pudo observar una sensibilidad de un 10% y resistencia del 90% a la ampicilina. Se observó un patrón de sensibilidad del 12,5% a

gentamicina y 87,5% de resistencia. Además sensibilidad de un 80% a imipenem y resistencia del 20%.

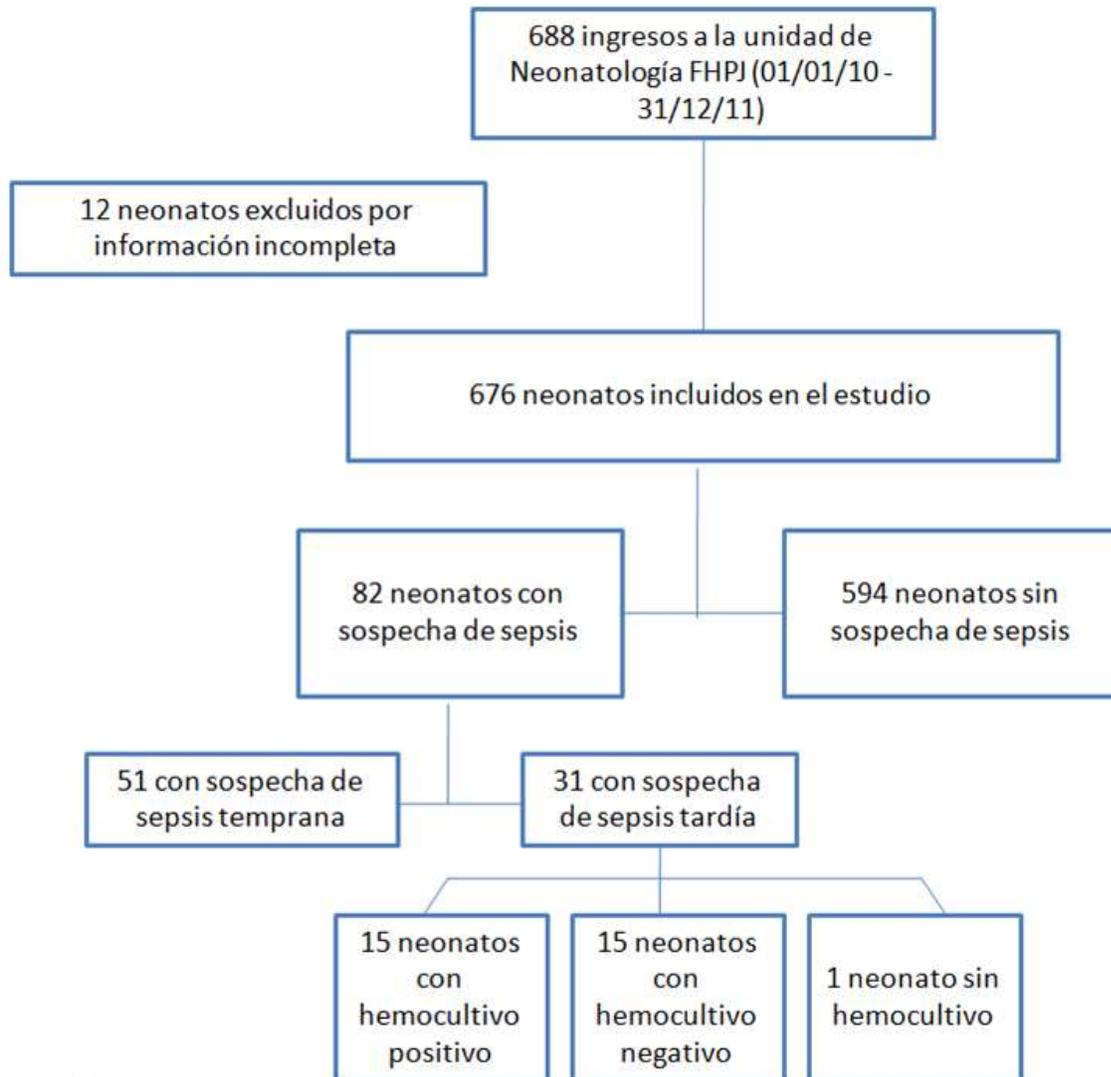
En cuanto a la piperacina/tazobactam, se observó un patrón de sensibilidad del 70% y resistencia del 30% y además un 14,29% de sensibilidad a la ceftriaxona y resistencia de un 85,71%.

Lo mismo ocurre con *Escherichia coli*, donde se observa una sensibilidad a ampicilina de un 33,3% y resistencia de un 66,6%. En cuanto a ceftriaxona, 33,3% fue sensible, 33,3% tuvo sensibilidad intermedia y 33,3% fueron resistentes. Se observó resistencia completa a gentamicina y vancomicina. Sensibilidad a imipenem, piperacina tazobactam.

En cuanto a *Klebsiella Pneumoniae*, se aisló solamente por una ocasión. En esta se encontró sensibilidad a meropenem y resistencia a ampicilina, gentamicina, piperacina, tazobactam, imipenem, vancomicina y ceftriaxona.

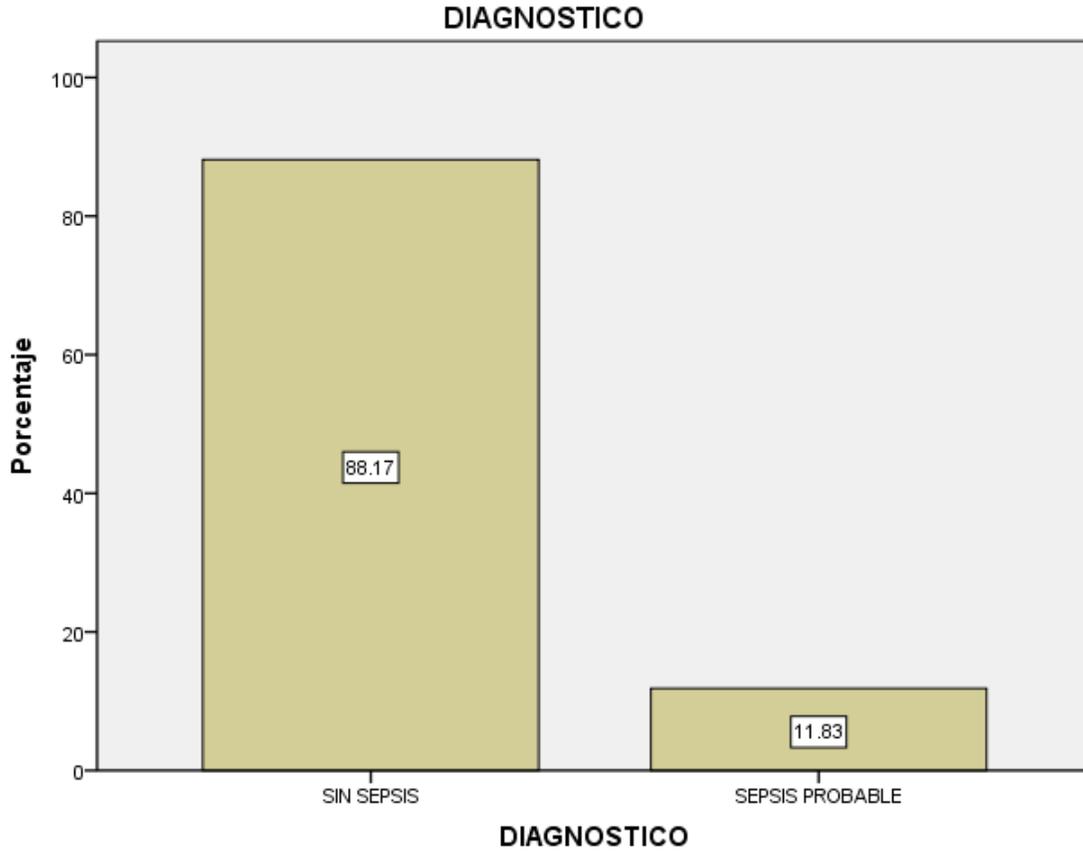
Pseudomona aureuginosa fue sensible a imipenem, con sensibilidad intermedia a ceftriaxona, resistente a ampicilina, vancomicina y gentamicina.

Figura 1. Epidemiología de la Sepsis Neonatal Tardía en el Área de Neonatología de la Fundación Humanitaria Pablo Jaramillo 2010 – 2011. Participantes en el estudio.



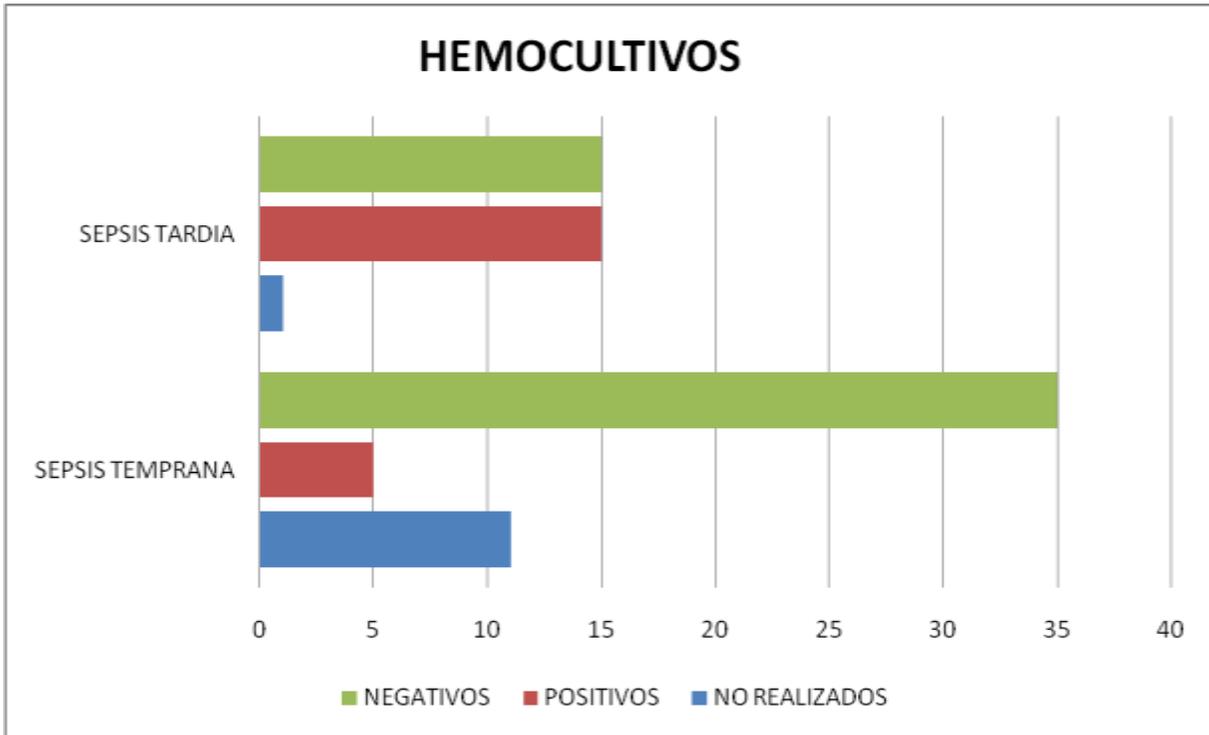
Fuente: Formulario de recolección de datos. Realizado por: Autores.

GRÁFICO 1. Epidemiología de la Sepsis Neonatal Tardía en el Área de Neonatología de la Fundación Humanitaria Pablo Jaramillo 2010 – 2011. Distribución por diagnóstico.



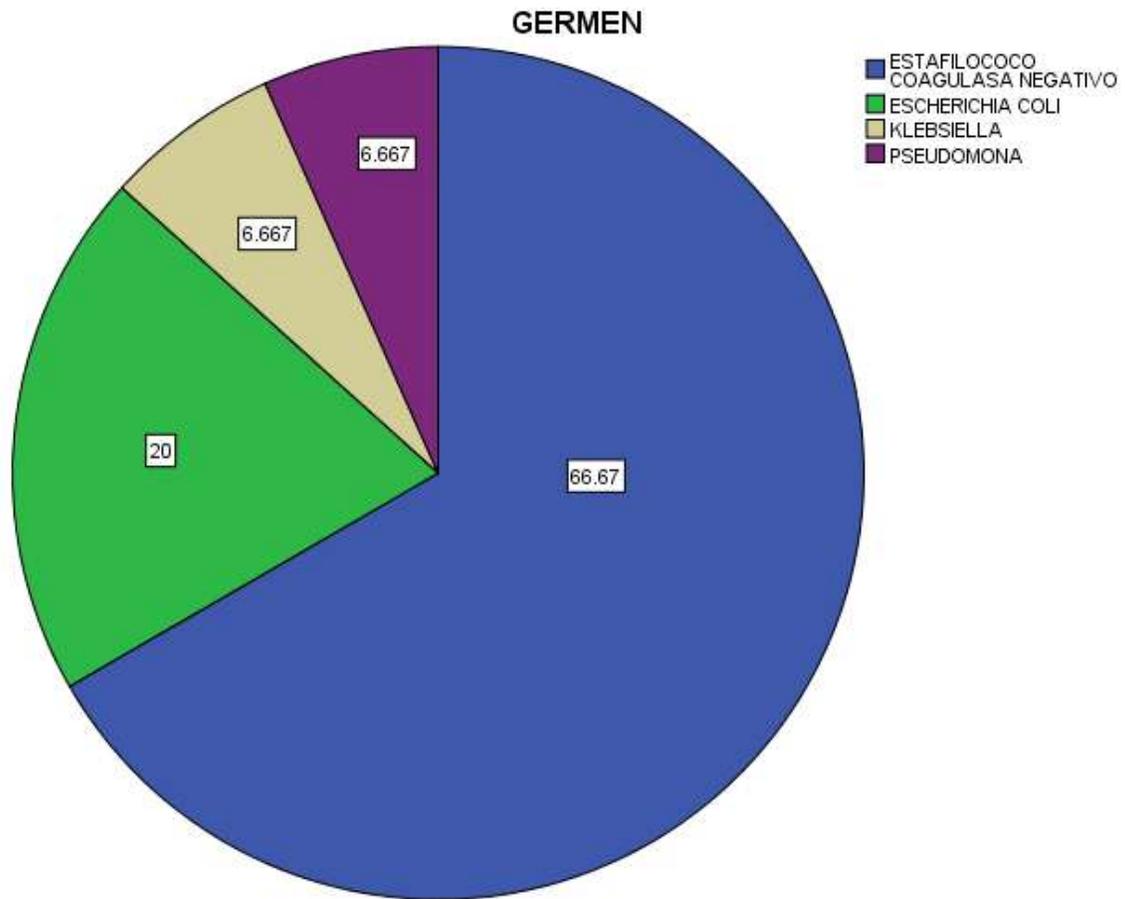
Fuente: Formulario de recolección de datos. Realizado por: Autores.

GRÁFICO 2: Epidemiología de la Sepsis Neonatal Tardía en el Área de Neonatología de la Fundación Humanitaria Pablo Jaramillo 2010 – 2011. Resultados del Hemocultivo (Sepsis Temprana vs. Sepsis Tardía)



Fuente: Formulario de recolección de datos. Realizado por: Autores.

GRÁFICO 3: Epidemiología de la Sepsis Neonatal Tardía en el Área de Neonatología de la Fundación Humanitaria Pablo Jaramillo 2010 – 2011. Parámetros de Laboratorio: Germen: Sepsis Tardía.



Fuente: Formulario de recolección de datos. Realizado por: Autores.

Epidemiología de la Sepsis Neonatal Tardía.

TABLA 1. Epidemiología de la Sepsis Neonatal Tardía en el Área de Neonatología de la Fundación Humanitaria Pablo Jaramillo 2010 – 2011. Distribución según variables.

		EDAD AL DIAGNOSTICO			TOTAL	VALOR DE P EN SEPSIS TARDIA
		SEPSIS TEMPRANA	SEPSIS TARDIA	NO SEPSIS		
SEXO	FEMENINO	(57%)29	(38,7%)12	(57,57%)342	(56,7%)383	<0.05
	MASCULINO	(43%)22	(61,2%)19	(42,4%)252	(43,3%)293	
	TOTAL	(100%) 51	(100%)31	(100%)594	(100%)676	
PESO	EXTREMADAMENTE BAJO	0	(3,2%)1	(1,3%)8	(1,33%)9	> 0.05
	MUY BAJO	0	(9,7%)3	(3,9%)23	(3,8%)26	
	BAJO	(35,5%)18	(38,7%)12	(32,7%)194	(33,1%)224	
	NORMAL	(60,8%)31	(48,4)15	(60,8%)361	(60,2%)407	
	ALTO	(3,9%)2	0	(1,3%)8	(1,47%)10	
	TOTAL	(100%)51	(100%)31	(100%)594	(100%)676	
CAPURRO	PRETERMINO	(43,11%)22	(61,29%)19	(41,75%)248	(42,8%)289	< 0.05
	TERMINO	(56,86%)29	(32,25%)10	(57,2%)340	(56,1%)379	
	POSTERMINO	0	(6,45%)2	(1%)6	(1,2%)8	
	TOTAL	(100%)51	(100%)31	(100%)594	(100%)676	
LUGAR DE PROCEDENCIA	FHPJ	(72,54%)37	(74,2%)23	(77,4%)460	(76,9%)520	> 0.05
	DOMICILIO	(13,72%)7	(16,1%)5	(10,9%)65	(11,4%)77	
	CLINICA	(7,84%)4	(3,2%)1	(7,4%)44	(7,2%)49	
	HOSPITAL	(5,88%)3	(6,5%)2	(4,2%)25	(44,4%)30	
	TOTAL	(100%)51	(100%)31	(100%)594	(100%)676	
LUGAR DE HOSPITALIZACION	CUIDADOS MINIMOS	(1,2%)1	0	(11,1%)66	(9,9%)67	> 0.05
	CUIDADOS INTERMEDIOS	(56,9%)29	(64,5%)20	(49,5%)284	(50,7%)343	> 0.05
	CUIDADOS INTENSIVOS	(7,8%)4	(16,1%)5	(11,1%)66	(11,1%)75	> 0.05
	FOTOTERAPIA	(9,8%)5	(6,5%)2	(22,7%)135	(21%)142	< 0.05
	AISLAMIENTO	(23,5%)12	(12,9%)4	(5,6%)33	(7,2%)49	> 0.05
	TOTAL	(100%)51	(100%)31	(100%)594	(100%)676	
CONDICION AL ALTA	VIVO	(98%)50	(90,3%)28	(96,6%)574	(96,4%)652	> 0.05
	MUERTO	(2%)1	(9,7%)3	(3,4%)20	(3,6%)24	
	TOTAL	(100%)51	(100%)31	(100%)594	(100%)676	
HEMOCULTIVOS	NO REALIZADOS	(21,6%)11	(3,2%)1		(14,6%)12	
	POSITIVOS	(9,8%)5	(48,4%)15		(24,4%)20	
	NEGATIVOS	(68,6%)35	(48,4%)15		(60,79%)50	
	TOTAL	(100%)51	(100%)31		(100%)82	

Fuente: Formulario de recolección de datos. Realizado por: Autores.

DISCUSION

Para analizar el alcance de éste estudio creemos necesario comparar las características de nuestra población de muestra con otros estudios, sin embargo encontramos como factor limitante la ausencia de publicaciones de nuestro país.

Según un estudio realizado en el Hospital Gineco-obstétrico Isidro Ayora de la ciudad de Quito (10) acerca de peso al nacer en recién nacidos, con una muestra de 2231 nacimientos, la incidencia de bajo peso al nacer (menor a 2500g) fue de 9%; coincidiendo con datos reportados en el informe del Estado Mundial de la Infancia 2009 de la UNICEF, en el que refieren una incidencia mundial de bajo peso al nacer de 14%, y de América Latina y el Caribe de 9%, además de estudios en países vecinos como Perú en el que por ejemplo encontramos un estudio con una incidencia de 8,24% (11). Si bien nuestro porcentaje de bajo peso al nacer 38,3% es mucho mayor, se justifica este resultado por la mayor morbilidad en éste grupo requiriendo su ingreso al área de Neonatología comparado con su incidencia en la población general.

De igual manera en el estudio mencionado anteriormente realizado en el Hospital Isidro Ayora (10), los neonatos pretérmino entre todos los nacimientos corresponde al rededor del 6%, comparado con el 42,8% de nuestro estudio, nuevamente relacionado con la condición de mayor morbilidad que presentan en su mayoría, con criterios de ingreso al área de Neonatología.

Se identifico a 11,8% de neonatos con clínica de sepsis de los cuáles el 61,72% correspondían a menores de 72 horas clasificados como probable sepsis temprana, y 38,2% niños mayores o igual a 72 horas, probable sepsis tardía. Según la bibliografía consultada la sepsis neonatal tardía es un problema de mayor prevalencia que la de inicio temprano(3), con incidencia de sepsis tardía en entre 50 y 77% de los pacientes con sepsis en la unidad de neonatología (1)(12) lo que plantea nuevamente una hipótesis para explicar el cambio en este patrón.

La tasa obtenida de sepsis probada por cultivo fue 7,5/1000 nacidos; coincidiendo con estadísticas de América del Sur y el Caribe(1) que reportan tasas de 3.5 a 8.9 / 1000, al igual que Inglaterra con 8/1000 (13), Estados Unidos y Australia 6–9/1000 y menor a la encontrada en países como la India con una tasa de 14,8 a 40/1000 (14)(15), y 16,9/1000 en Kuwait (16).

En cuando a la positividad de los hemocultivos al correlacionar con estudios a nivel mundial vemos que no se cumple la tendencia de los mismos, ya que la bibliografía señala que existe confirmación bacteriológica entre 8,3% (14) y 16% (17) de los hemocultivos en pacientes con clínica de sepsis, mientras nuestro estudio en pacientes con sepsis tardía tuvo positividad de hemocultivos en 48% de los mismos creando una inquietud a ser estudiada posteriormente y buscar la causa del mayor porcentaje de los mismos. Debe considerarse el hecho de que se ha clasificado como sepsis confirmada al contar con un hemocultivo positivo para estafilococo coagulasa negativo, lo que difiere con la bibliografía que menciona ser necesario el aislamiento de este germen en dos sitios diferentes, para evitar falsos positivos por contaminación.

En los neonatos con probable sepsis tardía; 38,7% pertenecen al sexo femenino y 61,9% al sexo masculino, observándose una clara asociación entre el sexo y la adquisición de sepsis tardía con un valor de $p < 0.05$, lo cual concuerda con estudios internacionales con los que existe un predominio masculino de los pacientes con sepsis, como es el caso del estudio realizado en México(17) que reporta 58,9% con una p menor a 0,05.

En nuestro estudio se observa que el 50% de niños con sepsis neonatal tardía se encuentra por debajo de los 2500g, sin embargo no se encontró asociación estadísticamente significativa a diferencia de lo que se encuentra en la literatura mundial. De acuerdo a un estudio realizado en Kuwait(16), se observó que la incidencia de sepsis neonatal tardía en niños con peso menor a 1000 g (extremadamente bajo al nacer) fue mayor al 60% en el 2007, alcanzando un 90% hasta el 2009, y un 45,7% en menores de 1500g.

Como se había mencionado, existe una asociación importante entre la prematuridad y la aparición de sepsis neonatal tardía por factores asociados al huésped. Esto se confirma en nuestro estudio, donde se observó una asociación importante entre la edad gestacional y la adquisición de sepsis con un valor de $p < 0,05$.

Se puede observar que la procedencia de la mayor parte de niños que adquirieron sepsis tardía fue de la Fundación Humanitaria Pablo Jaramillo Crespo; sin embargo no se puede establecer una asociación con la adquisición de la enfermedad al tener un valor de $p > 0,05$, además debemos tener presente que la mayoría de pacientes que ingresan a la unidad de Neonatología provienen de la misma institución, sin ser un centro de referencia masivo por lo que la muestra para realizar la comparación es muy pequeña.

Se puede observar que el lugar de hospitalización en el área de neonatología con mayor adquisición de sepsis tardía es el área de cuidados intermedios con 64,5% de niños con esta patología hospitalizados en este área, sin evidenciar una asociación, con valor de p mayor a 0.05.

Teniendo en cuenta solamente a los pacientes con sepsis tardía el espectro de organismos causantes en la FHPJ es similar al reportado en otros países, el *Estafilococo Coagulasa Negativo* es igualmente el más frecuentemente aislado; sin embargo, éste aparece con mayor frecuencia que en otros lugares, donde corresponde al 26% y 35,5%(16).

De acuerdo a estudios realizados en otros países como Australia, Colombia, Estados Unidos, se ha observado que en la aparición de sepsis tanto temprana como tardía, el *Estafilococo Coagulasa Negativo* es hoy en día el microorganismo más frecuentemente aislado, sobre todo en sepsis de origen nosocomial por propiedades intrínsecas del organismo que hace que se adhiera con mayor facilidad a medios plásticos encontrados en los catéteres intravasculares. Además de esto, éste microorganismo forma parte de la flora normal, convirtiéndose en un contaminante frecuente de sangre y del líquido cefalorraquídeo, por tanto un cultivo positivo puede ser contaminación en

lugar de reflejar una bacteremia real. A este germen le siguen en sepsis temprana el *Estreptococo* del grupo B, *E. coli* y otros gram negativos.

En Estados Unidos se ha observado que el germen gram negativo más frecuentemente aislado es *Escherichia Coli*, lo que concuerda con nuestros datos, sin embargo en países en vías de desarrollo el germen más frecuente después del *Estafilococo* coagulasa negativo es *Klebsiella Pneumoniae*, donde es responsable del 16 al 28% de sepsis confirmada por hemocultivo.

En el estudio realizado en Colombia(2), los gérmenes más prevalentes fueron *Estafilococo* Coagulasa Negativo en un 26%, *Klebsiella Pneumoniae* en un 12%, *E. Coli* en un 10% y *Pseudomona Aureuginosa* en un 8%. Estos microorganismos concuerdan con los más frecuentemente encontrados en el área de neonatología de la Fundación. Sin embargo no hay estudios en hospitales de nuestro país con cuales podamos comparar nuestros hallazgos.

En varias publicaciones realizadas tanto en países desarrollados, como subdesarrollados, se observa una frecuencia de infección por hongos de aproximadamente un 7%, siendo *Cándida Albicans* el más frecuente(18), sin embargo en nuestro estudio no se aislaron hongos.

Nos pareció importante tener en cuenta el hecho de que la prematurez se asocia con mayor riesgo de infección por *Estafilococo* Coagulasa Negativo, por factores propios del germen. Esto concuerda con los datos obtenidos en este estudio, donde se observa la presencia de este germen en un 62,5% de niños pretérmino.

En cuanto a la terapia antibiótica en sepsis tardía debe tenerse en cuenta la flora prevalente en cada unidad y la terapia empírica debe instaurarse en base a los perfiles de resistencia propios.(3)

En este estudio se observa un patrón alto de resistencia a ampicilina y gentamicina por lo que debe considerarse realizar un nuevo trabajo con una mayor muestra y variables específicas, ya que estos fármacos constituyen la primera línea recomendada para el tratamiento, teniendo en cuenta que las infecciones causadas por bacterias resistentes así como el uso inadecuado de antibióticos con pobre actividad in vitro, se asocian a una alta mortalidad, larga estancia hospitalaria e incremento en el uso de ventilación mecánica.

A pesar de que se describieron los patrones de sensibilidad y resistencia a imipenem y ceftriaxona, en la actualidad no son fármacos utilizados en neonatos debido a sus efectos secundarios sobre el sistema nervioso central y gastrointestinal respectivamente.(3)

En cuanto a la condición al alta, no se encontró una mayor mortalidad en niños con sepsis tardía (9,6% de niños, valor de $p > 0.05$). Esto no concuerda con estudios observados en otros países donde la mortalidad es alta, pudiendo llegar hasta 50%.

Es importante mencionar como limitante la falta de datos durante la recolección de los mismos, lo que impidió que ciertas variables y objetivos establecidos previamente sean cumplidos.

Conclusiones

- La tasa obtenida de sepsis probada por cultivo fue 7,5/1000 nacidos, encontrándose dentro de las tendencias para América del Sur y el Caribe.
- Se observó diferencia en el patrón de incidencia de sepsis tardía con valores menores a los reportados mundialmente, creándose una nueva hipótesis en cuanto a los factores asociados a esta diferencia.
- La confirmación de sepsis tardía por hemocultivo fue mucho mayor a la reportada en diferentes países (48% vs 8,3-16%), abriendo una interrogante sobre qué factores influyen en este resultado.
- Se corroboró la mayor incidencia de sepsis tardía en neonatos pretérmino, sin embargo no se encontró relación con el bajo peso.
- Se encontró un patrón similar con respecto a los agentes etiológicos, siendo el estafilococo coagulasa negativo el mayormente aislado, sin embargo a diferencia de la literatura mundial, no se aislaron hongos, creando una nueva hipótesis.
- Hubo discrepancia en cuanto al patrón de resistencia antibiótica a la terapia de primera línea en sepsis tardía.
- La mortalidad por sepsis tardía en este estudio fue menor a la descrita en la literatura mundial.

Recomendaciones

- Se recomienda un sistema de almacenamiento de información electrónico más detallado, que incluya resultados de laboratorio relevantes para así evitar pérdida de información valiosa necesaria para la realización de estudios posteriores con el fin de mejorar el manejo de los pacientes.
- Realizar nuevos estudios en base a las hipótesis que surgieron de resultados discordantes con la literatura mundial, para conocer los factores influyentes y en base a esto realizar una mejor prevención, detección y manejo de la sepsis neonatal tardía.

REFERENCIAS

1. Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath PT. Neonatal sepsis: an international perspective. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* [Internet]. 2005 May [cited 2012 Aug 17];90(3):F220–4. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1721871&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
2. Beltrán C. Sepsis Neonatal. In: Ucrós S, Mejía N, editors. *Guías de pediatría práctica basadas en la evidencia*. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 2009. p. 91–115.
3. Lima-Rogel MV, Lemus-Varela M de L. Sepsis Neonatal. In: Solá A, editor. *Cuidados Neonatales*. Buenos Aires: Edimed; 2011. p. 519–535.
4. Edmond K, Zaidi A. New approaches to preventing, diagnosing, and treating neonatal sepsis. *PLoS medicine* [Internet]. 2010 Mar [cited 2012 Mar 21];7(3):e1000213. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2834705&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
5. Efird MM, Rojas M a, Lozano JM, Bose CL, Rojas MX, Rondón M a, et al. Epidemiology of Nosocomial Infections in Selected Neonatal Intensive Care Units in Colombia, South America. *Journal of Perinatology* [Internet]. 2005 Jun 9 [cited 2012 May 3];25(8):531–6. Available from:
<http://www.nature.com/doifinder/10.1038/sj.jp.7211345>
6. Sundaram V, Kumar P, Narang A. Bacterial profile of early versus late onset neonatal sepsis in a North Indian tertiary care centre: Heading towards a change. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2009;4:241–5.

7. López Sastre JB, Solís DP, Serradilla VR, Colomer BF, Cotallo GDC. Evaluation of procalcitonin for diagnosis of neonatal sepsis of vertical transmission. *BMC pediatrics* [Internet]. 2007 Jan [cited 2011 Dec 31];7:9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1828911&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
8. Polin R a, Randis TM. Biomarkers for late-onset neonatal sepsis. *Genome Medicine* [Internet]. 2010;2(9):58. Available from: <http://genomemedicine.com/content/2/9/58>
9. Ramos Menendez, Yanira. Ramírez Carrera, Carlos. Prado Bustamante, Rodrigo. Estrella Cahueñas B. *Revista Ecuatoriana de Pediatría*. Nivel sérico de interleucina 6 como marcador precoz de sepsis neonatal en recién nacidos con antecedente de ruptura prematura de membranas mayor a 24 horas. [Internet]. 2008 Dec;;19. Available from: <http://www.pediatria.org.ec/products/default.html>
10. Moya Arteta MG. Peso al nacer en recién nacidos atendidos en el Hospital Gineco- obstétrico Isidro Ayora durante el segundo trimestre del año 2009. [Internet]. Universidad San Francisco de Quito; 2010. Available from: <http://repositorio.usfq.edu.ec/handle/23000/371>
11. Apaza DH, Vildoso MT. Artículo original Incidencia y factores de riesgo de bajo peso al nacer en población atendida en hospitales del Ministerio de Salud del Perú. *Ginecología y Obstetricia de México* [Internet]. 2012;80(2):51–60. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2012/gom122b.pdf>
12. Jiang J-H, Chiu N-C, Huang F-Y, Kao H-A, Hsu C-H, Hung H-Y, et al. Neonatal sepsis in the neonatal intensive care unit: characteristics of early versus late onset. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi* [Internet]. 2004 Oct;37(5):301–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15497012>

13. Vergnano S, Menson E, Kennea N, Embleton N, Russell AB, Watts T, et al. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition [Internet]. 2011 Jan [cited 2012 Jul 15];96(1):F9–F14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20876594>
14. Viswanathan R, Singh AK, Mukherjee S, Mukherjee R, Das P, Basu S. Aetiology and antimicrobial resistance of neonatal sepsis at a tertiary care centre in eastern India: a 3 year study. Indian journal of pediatrics [Internet]. 2011 Apr [cited 2012 Sep 20];78(4):409–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20953913>
15. Sundaram V, Kumar P, Dutta S, Mukhopadhyay K, Ray P, Gautam V, et al. Blood culture confirmed bacterial sepsis in neonates in a North Indian tertiary care center: changes over the last decade. Japanese journal of infectious diseases [Internet]. 2009 Jan;62(1):46–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19168958>
16. Hammoud MS, Al-Taiar A, Thalib L, Al-Sweih N, Pathan S, Isaacs D. Incidence, aetiology and resistance of late-onset neonatal sepsis: a five-year prospective study. Journal of paediatrics and child health [Internet]. 2012 Jul [cited 2012 Sep 24];48(7):604–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22404730>
17. Simental PS. Agentes causales de sepsis neonatal temprana y tardía: una revisión de diez años en el “Hospital Infantil Privado” REVISTA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS EN PEDIATRÍA [Internet]. 2007 [cited 2011 Dec 31];20(80):99–105. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revenfinfped/eip-2007/eip072e.pdf>
18. Kaufman D a. Challenging issues in neonatal candidiasis. Current medical research and opinion [Internet]. 2010 Jul [cited 2011 Nov 17];26(7):1769–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20513206>