

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PUERICULTURA Y PEDIATRIA
INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES

INCIDENCIA DE SEPSIS NEONATAL EN LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA
NEONATAL DEL INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS
ANDES.

AUTORA:

Mirelis A. Pérez M.

TUTOR

Akbar C. Fuenmayor

Pediatra Intensivista

Profesor Agregado

Mérida, 2018

AUTOR:

Mirelis Andreína Pérez Molina. Residente Postgrado Puericultura y Pediatría. Universidad de Los Andes.

TUTOR:

Akbar C. Fuenmayor. Pediatra Intensivista. Profesor Agregado

ASESOR:

Akbar C. Fuenmayor. Pediatra Intensivista. Profesor Agregado

www.bdigital.ula.ve

INDICE

Introducción	9
Formulación del problema de estudio	11
Objetivos	14
Justificación	15
Antecedentes	17
Marco Teórico	19-30
Consideraciones legales	31
Metodología	32
Tipo y modelo de investigación	32
Población y muestra	32
Materiales	32
Métodos, procedimientos	32-35
Sistema de Variables	36-37
Análisis estadístico	38
Resultados	39
Discusión	46
Anexos	55
Bibliografía	60

INCIDENCIA DE SEPSIS NEONATAL EN LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL DEL INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES.

Dra. Mirelis Andreína Pérez Molina (1). Akbar C. Fuenmayor (2)

(1) Residente del Postgrado de Pediatría y Puericultura. Universidad de Los Andes. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida- Venezuela.

(2) Pediatra Intensivista. Adjunto área de Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Jefe de servicio de departamento de Puericultura y Pediatría. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida- Venezuela.

RESUMEN

Introducción: sepsis neonatal es una importante causa de mortalidad en recién nacidos a nivel mundial; nuestro país no escapa a esa situación. En países del Tercer Mundo la incidencia es alta por el incumplimiento de normas y estrategias preventivas.

Objetivos: Determinar la incidencia de sepsis en la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

Métodos: se incluyeron a los neonatos ingresados en la UTIN entre 01 de Marzo al 30 de agosto del año 2017; fue un estudio observacional descriptivo prospectivo. Se realizó un muestreo no probabilístico, por conveniencia y se aplicó una ficha de recolección de datos. Los datos fueron analizados en el sistema SPSS 20.0.

Resultados: de los 115 RN que ingresaron, se incluyeron 101. La incidencia de sepsis neonatal fue de 55,7 por cada 100 admisiones, el 87,8% de los casos de sepsis se presentaron luego de 72 horas de la admisión. Las manifestaciones más frecuentes de sepsis fueron las alteraciones en la cuenta de glóbulos blancos y plaquetas y las alteraciones de la frecuencia cardíaca y respiratoria. Se realizaron 54 cultivos; en 25 casos los cultivos fueron positivos. El microorganismo más frecuente fue *Klebsiella pneumoniae*; las cepas exhibieron patrón de resistencia de BLEE. El foco de infección asociado a la sepsis más

frecuente fue neumonía. El uso de catéter venoso central y umbilical y la administración de nutrición parenteral fueron condiciones asociadas a mayor riesgo de sepsis. La mortalidad en los pacientes con sepsis fue de 40,8%. Los pacientes con sepsis tuvieron mayor tiempo de hospitalización.

Conclusiones: se determinó una alta incidencia de sepsis neonatal, permitiendo identificar factores de riesgo, fundamentalmente asociados a infecciones nosocomiales, donde las medidas de higiene son deficientes. Se recomienda educación continua sobre procedimientos de higiene, limitar el uso de nutrición parenteral y permanencia de catéteres intravasculares centrales por el tiempo mínimo posible, uso racional de antibioticoterapia y programas continuos de vigilancia epidemiológica, como estrategias para disminuir las infecciones neonatales y los costos de atención asociados.

PALABRAS CLAVE: sepsis, neonato, factores de riesgo.

www.bdigital.ula.ve

**INCIDENCE OF NEONATAL SEPSIS IN THE NEONATAL INTENSIVE
THERAPY UNIT OF THE AUTONOMOUS INSTITUTE UNIVERSITY
HOSPITAL OF LOS ANDES.**

Dr. Mirelis Andreína Pérez Molina (1). Akbar C. Fuenmayor (2)

(1) Resident of the Postgraduate Course in Pediatrics and Child Care. University of The Andes. Autonomous Institute University Hospital of The Andes. Mérida- Venezuela.

(2) Intensivist Pediatrician. Deputy area of Pediatric Intensive Care Unit. Head of department of Child Care and Pediatrics. Autonomous Institute University Hospital of The Andes. Mérida- Venezuela.

ABSTRACT

Introduction: neonatal sepsis is an important cause of mortality in newborns worldwide; our country does not escape this situation. In third world countries, incidence is high due to non-compliance with preventive norms and strategies.

Objectives: determine the incidence of sepsis in the Neonatal Intensive Care Unit of the Autonomous University Hospital of Los Andes.

Methods: neonates admitted to the NICU were included between March 1 to August 30 of the year 2017; It was a prospective descriptive observational study. A non-probabilistic sampling was done, for convenience and a data collection form was applied. The data was analyzed in the SPSS 20.0 system.

Results: of the 115 newborns admitted, 101 were included. The incidence of neonatal sepsis was 55.7 per 100 admissions, and 87.8% of sepsis cases occurred 72 hours after admission. The most frequent manifestations of sepsis were alterations in the white blood cell count, platelets and alterations in heart and respiratory rate. 54 crops were grown; in 25 cases the cultures were positive. The most frequent microorganism was *Klebsiella pneumoniae*; the strains exhibited BLEE resistance pattern. The most common source of

infection associated with sepsis was pneumonia. The use of central and umbilical venous catheters and the administration of parenteral nutrition were associated with an increased risk of sepsis. Mortality in patients with sepsis was 40.8%. Patients with sepsis had a longer hospitalization time.

Conclusions: a high incidence of neonatal sepsis was determined, allowing the identification of risk factors, mainly associated with nosocomial infections, where hygiene procedures are deficient. Continuous education on hygiene procedures are recommended, limiting the use of parenteral nutrition and permanence of central intravascular catheters for the minimum possible time, rational use of antibiotic therapy and continuous epidemiological surveillance programs, such as strategies to reduce neonatal infections and care costs associates.

KEY WORDS: sepsis, neonate, risk factors.

www.bdigital.ula.ve

ABREVIACIONES Y SÍMBOLOS

1. IAHULA: Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes
2. NAVM: Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica
3. UTIN: Unidad de Terapia Intensiva Neonatal
4. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos
5. VM: Ventilación mecánica
6. OMS: Organización mundial de la salud
7. ULA: Universidad de Los Andes
8. SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
9. RN: recién nacido

www.bdigital.ula.ve

INTRODUCCIÓN

La sepsis neonatal se puede definir como un síndrome clínico que abarca signos y síntomas de infección sistémica sospechada o confirmada por pruebas de laboratorio, y que se manifiestan dentro de los primeros 28 días de vida^{1,2, 3}. Cuando la infección ocurre en las primeras 72 horas de edad sugiere transmisión vertical; mientras que cuando se presenta luego de las primeras 72 horas de vida suele deberse a transmisión horizontal ocasionada por microorganismos que proceden de la comunidad o del ámbito hospitalario^{4,5}.

Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para el año 2016 a nivel global murieron 2,6 millones de neonatos durante su primer mes de vida; lo que representa cerca del 46% de todas las muertes en menores de 5 años, siendo una de las principales causas de mortalidad, la presencia de infecciones en el recién nacido⁶. La incidencia de sepsis neonatal en los países subdesarrollados puede alcanzar entre el 20 y el 40% de todos los nacidos vivos^{7,8}.

A nivel hospitalario la incidencia de infecciones en los recién nacidos que ingresan en una unidad de neonatología es mucho más alta que la de cualquier otra área, con tasas de un 20-30%; sin embargo, la tasa de incidencia de infección nosocomial difiere considerablemente de una unidad a otra debido a las diferentes características de cada unidad, a la eficacia para el diagnóstico y a la aplicación de medidas de vigilancia epidemiológica⁹.

La prevención de la sepsis neonatal se basa principalmente en identificar los factores de riesgo, reconocimiento oportuno de la sepsis y terapia antimicrobiana racional; estas

estrategias son fundamentales al diseñar programas de intervención. Por tales motivos, se plantea realizar un trabajo observacional descriptivo, que evalúe la incidencia de sepsis neonatal en la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA).

www.bdigital.ula.ve

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El diagnóstico de sepsis neonatal representa un gran desafío ya que los recién nacidos presentan signos clínicos muy inespecíficos y los exámenes auxiliares tienen una baja sensibilidad². Según el foro internacional de sepsis llevado a cabo en 2005, sepsis neonatal se define como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en la presencia de infección sospechada o confirmada” y establece una serie de parámetros en pacientes neonatales, el consenso no incluyó parámetros para los recién nacidos prematuros⁴.

Más recientemente, en el Tercer Consenso Internacional sobre Sepsis, se define como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección, abarcando respuestas pro y antiinflamatorias y modificaciones importantes en las vías inmunológicas, cardiovascular, neuronal, vegetativa, hormonal, metabólica, de la coagulación y bioenergética; este Consenso no estableció criterios diagnósticos para la población en edad neonatal¹⁰.

La sepsis es responsable anualmente de más de 75.000 hospitalizaciones y de casi un 50% de todas las muertes hospitalarias de niños en el mundo. Se estima que en las UCI pediátricas el 8% de los ingresos pueden deberse a esta causa, con una mortalidad de hasta 25%¹¹. La Organización Mundial de la Salud, reportó para el año 2016 2,6 millones de muertes de recién nacidos (7000 cada día) en el mundo, el 15% de estas muertes fueron debidas a sepsis; si bien se ha logrado un gran progreso en reducir la mortalidad infantil, la reducción en muertes neonatales ha sido más lenta⁶. Si las tendencias actuales continúan, más de 50 países no alcanzarán los objetivos de desarrollo en reducir la mortalidad, lo que

se traducirá en que 30 millones de niños morirán entre 2017 y 2030, si cada país logra el objetivo, para 2030 se habrán salvado 5 millones de vidas durante dicho periodo¹²

La incidencia de sepsis neonatal en países desarrollados se estima entre 0,6% y el 1,2% de todos los nacidos vivos o de 1-4 por cada 1000 nacidos vivos; en países en desarrollo se estima entre 20-40% de todos los nacidos vivos, ó 30 por cada 1000 nacidos vivos^{13,14}. La atención prenatal materna sigue siendo importante para la prevención de la aparición de sepsis temprana. De igual manera, los servicios de atención del recién nacido deben ofrecer ambientes y recursos que permitan la aplicación rigurosa y sistemática de programas de prevención y control de las infecciones nosocomiales¹⁵.

El IAHULA es el principal hospital de especialidades de la región andina venezolana, en este centro nace un promedio de 5000 niños por año. Debido a deficiencias presupuestarias y fallas organizacionales, las condiciones de atención de los recién nacidos no se adecúan a normas elementales para la prevención de infecciones nosocomiales, por ejemplo, la disponibilidad de jabón y soluciones desinfectantes es errática, los procesos de esterilización son deficientes, la preparación aséptica de fluidoterapia y medicación no se cumple rigurosamente, los medios diagnósticos de laboratorio son insuficientes y la disponibilidad de antibióticos es tan escasa que impide la selección racional y adecuada de antimicrobianos. Esta situación se asocia con una elevada tasa de muertes por sepsis neonatal, estimándose que el 45% de los fallecimientos en la Unidad de Alto Riesgo Neonatal son por esta causa¹⁶.

En vista de las consideraciones anteriores, se plantea realizar un trabajo observacional descriptivo, que evalúe la incidencia de sepsis neonatal en la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) del IAHULA durante el período comprendido entre 01 de Marzo al 30 de agosto del año 2017.

www.bdigital.ula.ve

OBJETIVO GENERAL

Determinar la incidencia de sepsis en la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes durante el período comprendido entre 01 de Marzo al 30 de agosto del año 2017.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir las características demográficas de la población sujeto de estudio
2. Determinar la incidencia de sepsis neonatal precoz, tardía y nosocomial a través de parámetros clínicos y paraclínicos.
3. Conocer los principales agentes etiológicos y mecanismos de resistencia.
4. Identificar los principales focos de infección.
5. Conocer la evolución clínica y la mortalidad de la población objeto de estudio.

www.bdigital.ula.ve

JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN

En la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal del IAHULA se admiten cerca de 240 recién nacidos al año, la mayoría amerita algún procedimiento invasivo y permanecen hospitalizados más de 48 horas. Hasta ahora, no se han realizado investigaciones que permitan conocer la incidencia de sepsis en dicha unidad¹⁷.

En Venezuela no se cuentan con datos oficiales recientes (2017) sobre sepsis neonatal; el Ministerio de Salud en su boletín epidemiológico de 2016, reportó 7.806 muertes neonatales, cifra que representa el 68,08% del total de muertes en menores de un año; la sepsis neonatal, neumonía, enfermedad de membrana hialina y prematuridad fueron las causas más frecuentes¹⁸. Los informes de la OMS publicados en 2015, mencionan que en Venezuela para el año 2013 la sepsis neonatal representó el 9% de todas las causas de muerte en niños menores de 5 años⁷.

La sepsis neonatal incrementa el riesgo de muerte (2 a 2,6 veces), además prolonga la estadía hospitalaria (en promedio de 9 a 27 días más), aumenta considerablemente los costos de atención y empeoran el pronóstico neurológico (1,4 a 4,8 mayor riesgo de déficit neurológico secuelar), en especial en el grupo de recién nacidos de bajo peso de nacimiento^{19,20}.

El conocimiento de las tasas reales de infección en las UCI neonatales, identificar los factores de riesgo de infección, diseñar adecuados programas de intervención y evaluar el

impacto de estos programas, son estrategias que han demostrado ser útiles para reducir la incidencia de sepsis, los costos de atención y la morbilidad asociada^{9,11}.

La información proveniente de este estudio puede generar los siguientes beneficios:

- 1) Aportar nueva información científica que permita diseñar y fortalecer las medidas de control de infecciones.
- 2) Reducir la tasa de sepsis, con el consiguiente beneficio en la reducción de la morbilidad, la mortalidad y los costos de atención que se asocian con este problema de salud.
- 3) Conocimiento específico sobre los patógenos más comunes y el patrón de susceptibilidad antimicrobiana, con la finalidad de hacer uso racional de antibióticos y prevenir la aparición de resistencia antimicrobiana.
- 4) Incentivar al personal de salud del servicio de neonatología del IAHULA para poner en práctica el registro sistemático de sepsis neonatal que permita la detección precoz y el seguimiento de los casos de sepsis.

ANTECEDENTES

REFERENCIAS	OBJETIVOS	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS
Mezquita M, Hernández M. Infecciones Nosocomiales en el Neonato. Incidencia y Factores de Riesgos. <i>Pediatr Py</i> 2003; 30 (1): 28-33.	Determinar el índice de incidencia de las infecciones nosocomiales (IN) y los factores de riesgo más significativos, en las salas de neonatología del Hospital Materno Infantil de la Cruz Roja Paraguaya.	Observacional Prospectivo cohorte	Alta incidencia de Infección Nosocomial: 30,4% en los RN o 24/1000 pacientes/día (IN). Los factores de riesgo más significativos fueron, el ingreso a la UCIN, el bajo peso de nacimiento, la falta de toallas y antisépticos para el lavado de las manos, los catéteres centrales y las múltiples punciones venosas en las 4 extremidades. La mortalidad fue de 9,5%.
		MUESTRA	
		220 RN	
Zakariya BP, Bhat V, Harish BN, Arun Babu T, Joseph M. Sepsis neonatal en un hospital de atención terciaria en el sur de la India: perfil bacteriológico y patrón de sensibilidad antibiótica. <i>Indian J Pediatr</i> 2011;78(4):413-7	Identificar los patógenos bacterianos comunes asociados con la sepsis neonatal y su patrón de susceptibilidad antibiótica.	Observacional Prospectivo cohorte	<i>Klebsiella pneumoniae</i> fue el agente más común que causó sepsis de inicio temprano y tardío, seguidos de los estafilococos coagulasa negativos. <i>Klebsiella pneumoniae</i> fue resistente a la mayoría de los antibióticos probados, excepto amikacina y meropenem.
		MUESTRA	
		120 RN	
Lona J, Verdugo M, Pérez R, Pérez J, Ascencio E, Benítez E. Etiología y patrones de resistencia antimicrobiana en sepsis neonatal temprana y tardía, en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal. <i>Arch Argent Pediatr</i> 2015;113(4):317-323	Describir los agentes etiológicos y su sensibilidad antimicrobiana en recién nacidos con sepsis temprana (SNTe) o tardía (SNTa) de una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal	Observacional Transversal	Incidencia de SNTe: 4,7 eventos por 1000 RN y las bacterias identificadas con mayor frecuencia fueron Enterobacterias (67,6%) y <i>Streptococcus</i> spp. (17,6%), mientras que la incidencia en SNTa fue de 10,7% y las bacterias más frecuentes fueron Enterobacterias (44,9%) y <i>Staphylococcus</i> spp. (34,7%). El 40% de las enterobacterias de adquisición nosocomial fueron productoras de betalactamasas de espectro extendido y el 65,5% de <i>Staphylococcus</i> spp. mostraron resistencia a oxacilina
		MUESTRA	
		233 RN	

ANTECEDENTES

REFERENCIAS	OBJETIVOS	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS
<p>Lebea M, Davies V. Evaluación de la sepsis neonatal comprobada por cultivo en un hospital de atención terciaria en Sudáfrica. S Afr J Child Health 2017;11(3):170-173.</p>	<p>Evaluar la epidemiología de la sepsis neonatal comprobada por cultivo y describir las características clínicas de los pacientes con sepsis neonatal en un hospital de atención terciaria en el sur África durante un período de un año.</p>	Descriptivo retrospectivo	<p>Incidencia de 10.26 por 100 admisiones. Sepsis tardía representó el 83.7%. La mediana de la edad gestacional fue de 30 semanas y el peso promedio al nacer fue de 1300g. Los aislamientos predominantes fueron <i>Klebsiella pneumoniae</i> (32,20%), estafilococos coagulasa negativa (23.72%) y <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina (13.13%), la mayoría de los <i>K.pneumoniae</i> aislados fueron productores de beta-lactamasa con resistencia a ampicilina y gentamicina.</p>
		MUESTRA	
		196 RN	
<p>Alvarado G, Alcalá K, Abarca D, Bao V. Características microbiológicas y terapéuticas de la sepsis neonatal confirmada en un hospital de Lima, Perú. Rev Perú Med Exp Salud Pub 2016, 33(1): 74 - 82</p>	<p>Describir las características microbiológicas y terapéuticas de la sepsis neonatal confirmada. Además, determinar su incidencia y mortalidad en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL) del 2011 al 2012, Lima, Perú.</p>	Longitudinal retrospectivo	<p>La incidencia de sepsis confirmada fue de 4,1 por cada 1000 nacidos vivos). La tasa de mortalidad fue de 0,97 por cada 1000 nacidos vivos y la tasa de letalidad fue de 23,5% Los aislamientos más frecuentes fueron de <i>Staphylococcus coagulasa</i> negativo, seguido por el <i>S. aureus</i>; ambos con altas tasas de resistencia a oxacilina (90 y 66,6%, respectivamente). A un 67% se inició ampicilina/amikacina o ampicilina/cefotaxima. Se rotó de antibióticos a un 58% de neonatos por mala evolución clínica/laboratorial o por resultado de hemocultivo, iniciando vancomicina a la mayoría (42,8%).</p>
		MUESTRA	
		200 RN	

MARCO TEÓRICO

SEPSIS NEONATAL

DEFINICIÓN:

La sepsis neonatal se puede definir como un síndrome clínico que abarca signos y síntomas de infección sistémica sospechada o confirmada por pruebas de laboratorio, y que se manifiestan dentro de los primeros 28 días de vida^{1,2}.

Si bien los criterios para la definición de sepsis en adultos y niños son bien conocidos y manejados en la práctica médica diaria, hasta el momento no existe un consenso internacional que defina con claridad la sepsis neonatal. Según el Foro internacional de Sepsis publicado en el 2005, define la sepsis neonatal como "SIRS (Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) en la presencia de infección sospechada o confirmada" y establece una serie de parámetros en pacientes neonatales, sin embargo no incluyen a los recién nacidos prematuros. También se hace mención a otros términos en éste grupo etario, como son sepsis severa, que incluye la presencia de sepsis, complicada con disfunción de un órgano e hipotensión, y el shock séptico caracterizado por la presencia de sepsis severa con hipotensión que requiere reanimación con líquidos y soporte inotrópico^{3,4}.

EPIDEMIOLOGÍA

Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para el año 2016 a nivel global, murieron durante su primer mes de vida 2,6 millones de neonatos; lo que representa cerca del 46% de todas las muertes en menores de 5 años, observándose un

incremento comparado con el año 2000 donde representó un 41%⁶. El 98% de las muertes neonatales ocurren en países en vías de desarrollo. Las causas más importantes de mortalidad neonatal que reportan están vinculadas a parto prematuro, complicaciones durante el parto e infecciones en el recién nacido^{6, 7}. La sepsis representa el 15% de todas las causas de muerte neonatal, siendo su incidencia en países desarrollados entre 0,6% y el 1,2% de todos los nacidos vivos o de 1-4 de cada 1000 nacidos vivos; en países en desarrollo se estima entre 20-40% de todos los nacidos vivos, o 30 por cada 1000 nacidos vivos^{14,15}.

La incidencia de sepsis temprana se estima entre 2,2 y 9,8 eventos por 1,000 nacidos vivos y en sepsis tardía varía entre los distintos países, alcanzando hasta 16/1.000 recién nacidos vivos (RNV) y 20% en los recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento^{21,22,23}. La tasa de mortalidad neonatal a nivel mundial para el año 2016 fue de 19 por cada 1000, para América latina y el Caribe en el año fue de 9 por cada 1000 nacidos vivos, en Venezuela se encontró superior siendo de 10 por cada 1000 nacidos vivos y las causas son similares a las reportadas a nivel mundial⁶.

El Ministerio de Salud de Venezuela en su boletín epidemiológico correspondiente al 2016, reportó 7806 muertes neonatales, que corresponde al 68,08% del total de las muertes infantiles siendo, la sepsis neonatal, neumonía, enfermedad de membrana hialina y prematuridad las causas más frecuentes, comparado con los informes de la OMS de estadísticas globales publicado en 2015, menciona que en Venezuela para el año 2013, la sepsis neonatal representó el 9% de todas las causas de muerte en niños menores de 5 años^{7,18}.

ETIOLOGIA

La sepsis neonatal se puede clasificar según la posibilidad de localizar el foco de infección en: sepsis primaria (cuando el sitio de infección no se puede identificar) y sepsis secundaria (lugar de infección determinable)⁴. También se puede clasificar según el tiempo de aparición en: sepsis temprana si ocurre en las primeras 72 horas de vida del neonato, con frecuencia sugiere transmisión vertical, es decir que son causadas por gérmenes que se encuentran en el canal genital materno e infectan al feto por vía ascendente o por contacto directo del feto con secreciones contaminadas al pasar por el canal del parto; y sepsis tardía cuando se presenta luego de las primeras 72 horas de vida y refleja transmisión horizontal, ocasionada por microorganismos que proceden de la comunidad o a nivel intrahospitalario. Esta diferenciación permite agrupar la etiología en dos grupos de posibles microorganismos, lo que conlleva a definir posibles conductas terapéuticas^{5,24}.

www.bdigital.ula.ve

Igualmente se hace mención al término de sepsis nosocomial, cuando la infección ocurre 48 horas posteriores al ingreso a la UCIN (unidad de cuidados intensivos neonatales), sin que existan antecedentes previos de infección⁴.

La clasificación en sepsis temprana, es orientativa en cuanto a la etiología microbiológica, siendo comunes patógenos como: Enterobacterias siendo representativa *Escherichia coli* (germen más frecuente en sepsis temprana en países en vía de desarrollo), *Streptococo* beta-hemolítico del grupo B (SBGB), *Streptococcus agalactiae*, *L. monocytogenes*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Fusobacterium* spp, *Gardnerella* spp, *Bacterioides* spp, *Peptostreptococcus* spp, *Neisseria gonorrhoeae*, *Clamidia trachomatis*; lo que hace

suponer que son patógenos que pueden encontrarse en el canal de parto, recto y vagina materna²⁵.

En cuanto a la sepsis tardía, los principales gérmenes implicados son: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus* coagulasa negativos, *Staphylococcus epidermidis*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp, *Serratias* spp, *Staphylococcus aureus* meticilino resistente^{26, 27,28}.

FISIOPATOLOGIA

Los mecanismos de defensa en los recién nacidos ante una infección, tales como anticuerpos (IgM, IgA, IgG), C3, C5a, la inmunidad mediada por linfocito T helper y linfocito natural killer, factores quimiotácticos y de opsonización entre otros, suelen encontrarse alterados y la memoria inmunológica es deficiente en comparación con niños mayores y adultos, especialmente en los prematuros, lo que amenaza la vida de los mismos. El recién nacido responde ante una infección de forma idéntica, a pesar de a una variedad de injurias, produciendo así un cuadro clínico similar ante diferentes condiciones²⁰.

Los factores de riesgo que se han vinculado con sepsis temprana son: recién nacidos pretérmino, hijos de madres con antecedentes de sepsis neonatal en embarazos anteriores, infección de vías urinarias en el embarazo actual, ruptura prematura de membranas ovulares mayor de 18 horas, fiebre intraparto, etnia (ejemplo, mujeres de raza negra tienen mayor riesgo de estar colonizadas con SBGB), bajo nivel socioeconómico, sexo masculino y bajos scores de Apgar^{29, 30, 31,32}.

Mientras que en la sepsis tardía se señalan: prematurez, bajo peso al nacer (<1000 gr), antibioterapia previa, uso de catéteres intravasculares, nutrición parenteral, cateterismo de vasos umbilicales o transfusiones a través de catéteres centrales, contaminación de las manos de los trabajadores de la salud en las unidades de cuidados intensivos y de fórmulas lácteas, hacinamiento en las cunas, estancia hospitalaria prolongada^{20,,27, 33}. A su vez hay que mencionar que existen factores locales, lo que permite establecer diferencias entre las UCIN de diferentes centros asistenciales³⁴.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Para el diagnóstico de sepsis neonatal se toma en consideración la existencia de SIRS observando al menos dos de sus criterios, uno de los cuales es la temperatura anormal o el recuento de leucocitos y la presencia de infección sospechada o confirmada¹.

Los hallazgos clínicos que orientan al diagnóstico de sepsis desde el punto de vista sistémico son: la presencia de Taquipnea (FR > 60rpm); inestabilidad en la temperatura (>38,5 o <36 °C); frecuencia cardiaca anormal (>160 latidos por minuto o <100 latidos por minuto), éstos últimos pertenecientes a SIRS, sin embargo en el recién nacido son muchos los signos y síntomas que pueden presentarse, la mayoría inespecíficos, tales como: alteración del estado mental o letargia, intolerancia alimentaria, Presión arterial 2 DS por debajo de lo normal para la edad, presión sistólica < 50mm Hg (recién nacido día 1), Presión sistólica < 65mm Hg (infantes ≤ 1 mes), llenado capilar > 3 segundos^{3,4}.

Los parámetros de laboratorio recomendados son: alteración en los leucocitos (<5000 x 10⁹/L o >34.000 x 10⁹/L); trombocitopenia (<100.000 x 10⁹/L); Neutrófilos inmaduros

>10%, relación formas neutrofílicas inmaduras y las totales >0,2, Proteína C reactiva (PCR) > 10 mg/dl o >2DS por encima del valor norma; Interleucina 6 o Interleucina 8 > 70 pg/ml; Procalcitonina (PCT) > 3 ng/ml o >2DS por encima del valor normal, glucosa plasmática >10 mmol/L^{4,5}.

Sin embargo pruebas de laboratorio como el hemograma y la PCR tienen un uso limitado por su baja sensibilidad. La PCR ha demostrado tener un alto valor predictivo negativo, permitiendo disminuir el tiempo de duración de la cobertura antibiótica; no obstante puede verse afectada por factores como ruptura prematura de membranas, uso de esteroides antenatales y edad gestacional, limitando su uso³⁵. Los marcadores inflamatorios como procalcitonina, perfiles de citoquinas, citometría de flujo o angiopoyetina también se han recomendado para hacer el diagnóstico. Lamentablemente, muchos de estas pruebas no se encuentran disponibles en nuestro medio o son muy costosas³⁶.

Otros estudios como el análisis del líquido cefalorraquídeo y los hemocultivos, siguen siendo discutidos, sin embargo algunos autores³⁵ sugieren que deben ser considerados³⁵. El hemocultivo confirma la presencia de patógenos en la sangre, pero la tasa de positividad de esta prueba es baja; muchas veces las muestras obtenidas en los neonatos suelen verse influenciadas por factores como el uso de antibióticos previos, cantidad de sangre insuficiente, antibióticos en la madre y mal procesamiento de la muestra^{37,38}. La punción lumbar es importante para el diagnóstico de meningitis y en vista que un 20- 25% de las sepsis neonatales se asocian a ésta entidad, su uso puede estar indicado sobre todo en las sepsis tardías, por lo que su uso se ajustará según condición individual²⁸.

Diferenciar una verdadera infección de una contaminación puede ser difícil, sobretodo en este grupo etario; por lo que se han publicado diversos criterios para definir sepsis en caso de aislar el patógeno en el hemocultivo. Para considerar un episodio como sepsis confirmada es necesario aislar el mismo microorganismo en dos hemocultivos; o en un hemocultivo y un cultivo de un sitio normalmente estéril (líquido cefalorraquídeo, líquido articular, líquido pleural, etc.); o en un hemocultivo y adicionalmente tener una PCR elevada ³⁷.

El urocultivo en neonatos de menos de 72 horas de vida no está recomendado, por su baja sensibilidad (<0,5% en <24 horas) y en ausencia de anomalías anatómicas conocidas; sin embargo en recién nacidos mayores de 72 horas de edad, debe realizarse para descartar infección nosocomial o comunitaria y la muestra debe tomarse por punción suprapúbica o sondaje vesical²⁹. La radiología de tórax está indicada en pacientes con síntomas respiratorios ³⁸. Por todo lo anteriormente expuesto, se sugiere utilizar una combinación de pruebas auxiliares en lugar de un solo parámetro en el diagnóstico de sepsis neonatal.

TRATAMIENTO

El tratamiento para la sepsis neonatal debe incluir el soporte vital que con frecuencia es complejo en éstas edades, tales como la dieta, nutricional parenteral, la ventilación mecánica en caso de ameritarla, drogas vasoactivas si existe hipotensión o shock, etc; todo esto debe ir acompañado del manejo con antibioticoterapia⁵.

Establecer el tratamiento antibiótico óptimo y su duración es algo complejo, por lo que el inicio de una terapia antimicrobiana pronta y apropiada disminuye la morbimortalidad de

la sepsis neonatal, deben considerarse algunos elementos etiológicos y epidemiológicos para su adecuada elección, como pueden ser: momento de aparición de la sepsis, gérmenes causales, sensibilidad de la flora de cada unidad u hospital, posibilidad de una infección polimicrobiana, tipo de antibióticos recibidos profilácticamente por la madre y aspectos relacionados con cada antibiótico en particular ^{13,26,27}.

Existen dos tipos de tratamiento antimicrobiano en la sepsis, el tratamiento empírico que se basa en los hallazgos clínicos y se puede cambiar luego de obtener los resultados de análisis del cultivo; y un segundo tratamiento específico que se basa en el aislamiento microbiológico ^{5, 13,26}.

En la sepsis de transmisión vertical, la antibioterapia debe cubrir los gérmenes más comunes como lo son las Enterobacterias (sobre todo *E. coli*) y SBGB; la combinación de ampicilina y un aminoglucósido, que tienen además acción sinérgica, se emplean como tratamiento empírico, y su espectro de acción también cubre *Listeria monocytogenes*³⁹. Las cefalosporinas de tercera generación como el cefotaxime pueden administrarse como alternativa a los aminoglucósidos, pero se ha reportado resistencia microbiana e invasión por *Candida* spp cuando su uso es prolongado por lo que su empleo se reserva para los pacientes en los que se considera el diagnóstico de meningitis que sea confirmada por el líquido cefalorraquídeo o por sospecha clínica⁴⁰.

La duración del tratamiento dependerá del germen causal, la evolución clínica del paciente y la obtención de cultivos negativos; en el caso de sepsis primaria será de 10 días y cuando exista alta sospecha de meningitis por bacterias gramnegativas, se debe emplear

cefotaxime y un aminoglucósido, hasta que los resultados de los cultivos sean conocidos, una vez conocido estos resultados la duración de la terapia antimicrobiana será de mínimo de 21 días o 14 días después de la obtención un cultivo negativo. En la meningitis a causa de SBGB será tratada por un mínimo de 14 días, si éste produce otras infecciones como encefalitis, osteomielitis, endocarditis puede prolongarse su administración⁴¹.

La selección antibiótica empírica en el manejo de la sepsis tardía está basada fundamentalmente en la epidemiología local de los gérmenes implicados en el proceso infeccioso y el conocimiento de los mecanismos de resistencia de cada germen; en vista de que no existe un régimen consensuado, deberán tomarse en cuenta estos factores y en el caso de sepsis nosocomial es fundamental tener en cuenta la flora de cada UCIN y los patrones de resistencia⁴².

www.bdigital.ula.ve

Generalmente se recomienda la asociación de vancomicina o teicoplanina y un aminoglucósido (gentamicina o amikacina) para combatir los microorganismos más comunes como son *Staphylococcus* coagulasa negativos y gramnegativos, siendo la combinación más empleada; sin embargo otros autores no recomiendan la terapia combinada para los pacientes sin meningitis⁴³. Para los organismos productores de B-lactamasa (*Serratia*, *Proteus*, *Citrobacter* y *Enterobacter*) el uso de un carbapenem debe ser considerado²⁸. La Anfotericina B o el Fluconazol son los fármacos de elección en la candidiasis neonatal. Una vez determinado el germen, se recomienda la monoterapia para evitar el aumento de los patrones de resistencia³⁰.

PREVENCIÓN

La OMS y sus aliados publicaron en Julio del 2014 el primer plan mundial para prevenir las muertes de recién nacidos y los mortinatos para 2035. El Plan de acción para todos los recién nacidos es un llamamiento a todos los países para que adopten medidas orientadas a prestar servicios de salud básicos y rentables, en especial durante el periodo perinatal, así como promover modos innovadores de fortalecer las estrategias del sector salud, describe normas para establecer la calidad de la atención, e indicadores para medir los nacimientos y las muertes ¹¹.

Siguiendo éstos lineamientos, la prevención de la sepsis neonatal, ira enfocada en la implementación de estrategias que permitan evitar en primera instancia la instauración de la misma, identificación temprana para impedir el progreso y complicaciones inherentes a la patología, conocimiento de las realidades del sector salud de cada localidad para poder hacer manejo oportuno y adecuado de la enfermedad.

La atención prenatal materna sigue siendo importante para la prevención de la aparición de sepsis temprana³¹. El reconocimiento temprano de corioamnionitis, con la terapia antimicrobiana apropiada para la madre durante el parto, disminuye la transmisión materno-fetal ²⁹.

En cuanto a la sepsis tardía, se debe limitar el uso de nutrición parenteral así como la permanencia de catéteres intravasculares centrales y periféricos por el tiempo mínimo posible; ya que el uso prolongado de éstos, aumenta el riesgo para infecciones por *Staphylococcus* en especial los coagulasa-negativos. Igualmente iniciar la alimentación

enteral lo más pronto en los neonatos, y si es viable el uso de leche materna de forma precoz, lo que disminuye el riesgo de enterocolitis necrotizante así como de infección nosocomial^{44, 51}.

Igualmente se deben emplear todas las medidas de higiene para la preparación de fórmulas infantiles y restringir los procedimientos invasivos así como la toma innecesaria de muestras en los recién nacidos para evitar posibles puertas de entrada de gérmenes intrahospitalarios; en caso de requerir dichos procedimientos se deben tomar todas las medidas de asepsia y antisepsia establecidas³³. El uso indiscriminado de antibióticos podría originar cepas resistentes, por lo que debe vigilarse permanentemente su uso³⁴.

Emplear medidas como el lavado de las manos, la cual ha demostrado disminuir las infecciones nosocomiales, pero en países en vía de desarrollo o subdesarrollados la falta de agua, jabón y lavamanos adecuados, son los principales inconvenientes; una de las estrategias para aumentar la adherencia al lavado de manos es el uso de alcohol glicerinado⁴⁴. Por otro lado el contar con personal de enfermería suficiente y el sobrecupo en las UCIN, incrementa la incidencia de infecciones de éste tipo^{20,27,33}; se requieren estrategias como educación continua y retroalimentación para crear conciencia de su necesidad en el personal médico, paramédico y familiares de los pacientes.

Es imperativo conocer las tasas reales de infección en las UCI neonatales e identificar los factores de riesgo de infección, para diseñar adecuados programas de intervención y evaluar el impacto de estos programas en sepsis neonatal. Los sistemas de vigilancia

epidemiológica son clave para la disminución de las infecciones neonatales y los costos asociados.

www.bdigital.ula.ve

CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES

Los objetivos y la metodología de esta investigación se apegan a las normas establecidas en el “Código de Ética para la vida” del Ministerio de Ciencia y Tecnología de la República Bolivariana de Venezuela, teniendo en cuenta que en la ética médica, el paciente es la prioridad. No se contempla la obtención del consentimiento informado por las siguientes razones: se trata de un estudio inocuo, no invasivo en donde se empleará una ficha de datos en pacientes neonatales y se busca que al aplicar la misma, arroje con mayor facilidad el diagnóstico de sepsis, de este modo permitirá institucionalizar la misma en el IAHULA teniendo en cuenta que para este momento no influirá en la terapéutica y decisiones sobre el paciente. El estudio no involucra procedimientos ni métodos diagnósticos especiales sobre el paciente, los que se registrarán, forman parte del cuidado rutinario en la UTIN (onfaloclistis, catéter percutáneo, catéter venoso central, punción lumbar, toracostomía, cultivos). Ni los usuarios ni el personal de salud tendrán que pagar por recursos o procedimientos establecidos en el protocolo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: fue un estudio observacional descriptivo prospectivo.

Ámbito: Unidad de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) del Instituto Autónomo Hospital universitario de Los Andes desde el 1 de Marzo del 2017 al 30 de Agosto del 2017.

Población y muestra: pacientes entre 0 y 28 días de edad admitidos en la UTIN.

Criterios de inclusión: todos los pacientes admitidos en la UTIN durante el período de estudio, independientemente del diagnóstico, cuya edad se encontraba entre 0 a 28 días, de ambos sexos y en los que se pudo evaluar criterios mínimos para el diagnóstico de sepsis, acorde con la definición de SIRS y la presencia de infección sospechada o confirmada por cultivo positivo.

Criterios de exclusión: pacientes en los que no se pudo aplicar la “ficha de recolección de datos” debido a egreso precoz por mejoría, muerte o contra opinión médica.

Muestreo: No probabilístico, por conveniencia, durante el lapso de estudio, según criterios de inclusión y exclusión.

Período de estudio: 01 de Marzo 2017 al 30 de agosto de 2017.

Método de recolección de datos:

- **Identificación del caso:** todos los recién nacidos admitidos en la UTIN durante el período de estudio fueron identificados por el investigador con el fin de registrar todos los datos demográficos y clínicos pertinentes (Anexo A); el seguimiento de los pacientes se hizo diariamente para determinar si desarrolló sepsis según los criterios de SIRS y sospecha o confirmación de foco infeccioso.
- **Diagnóstico de sepsis e incidencia:** todas las mañanas durante el pase de revista médica, se analizó si los pacientes incluidos en el estudio reunían los criterios

diagnósticos de sepsis en base a manifestaciones clínicas, factores de riesgo maternos/ neonatales y exámenes auxiliares alterados.

- Para el diagnóstico de sepsis neonatal se tomó en consideración la existencia de SIRS, definida como la presencia de al menos dos de los siguientes criterios siempre y cuando uno de los cuales sea temperatura anormal o recuento alterado de leucocitos¹: Taquipnea (FR > 60rpm); inestabilidad en la temperatura (>38,5 o <36 °C); frecuencia cardíaca anormal (>160 latidos por minuto o <100 latidos por minuto), alteración del estado mental o letargia, intolerancia alimentaria, presión arterial 2 DS por debajo de lo normal para la edad, presión sistólica < 50mm Hg (recién nacido día 1), presión sistólica < 65mm Hg (infantes ≤ 1 mes), llenado capilar > 3 segundos.^{3,4} Los parámetros de laboratorio que se incluyen para el diagnóstico son (cuando estén disponibles): alteración en el recuento de leucocitos (<5000 x 10⁹/L o >34.000 x 10⁹/L); trombocitopenia (<100.000 x 10⁹/L); neutrófilos inmaduros >10%, relación formas neutrofilicas inmaduras/totales >0,2, Proteína C reactiva (PCR) > 10 mg/dl o >2DS por encima del valor normal^{4,5}.

-En cuanto a la identificación del foco infeccioso, se hizo de acuerdo con los criterios propuestas por la Organización Panamericana de la Salud para la *Vigilancia epidemiológica de las infecciones asociadas a la atención de la salud en neonatología*^{ref} (Anexo B)

Referencia: Organización Panamericana de la Salud. Vigilancia epidemiológica de las infecciones asociadas a la atención de la salud en neonatología. Módulo IV. Canadá, 2013.

-Basándose en el documento antes mencionado se adoptaron las siguientes definiciones operacionales:

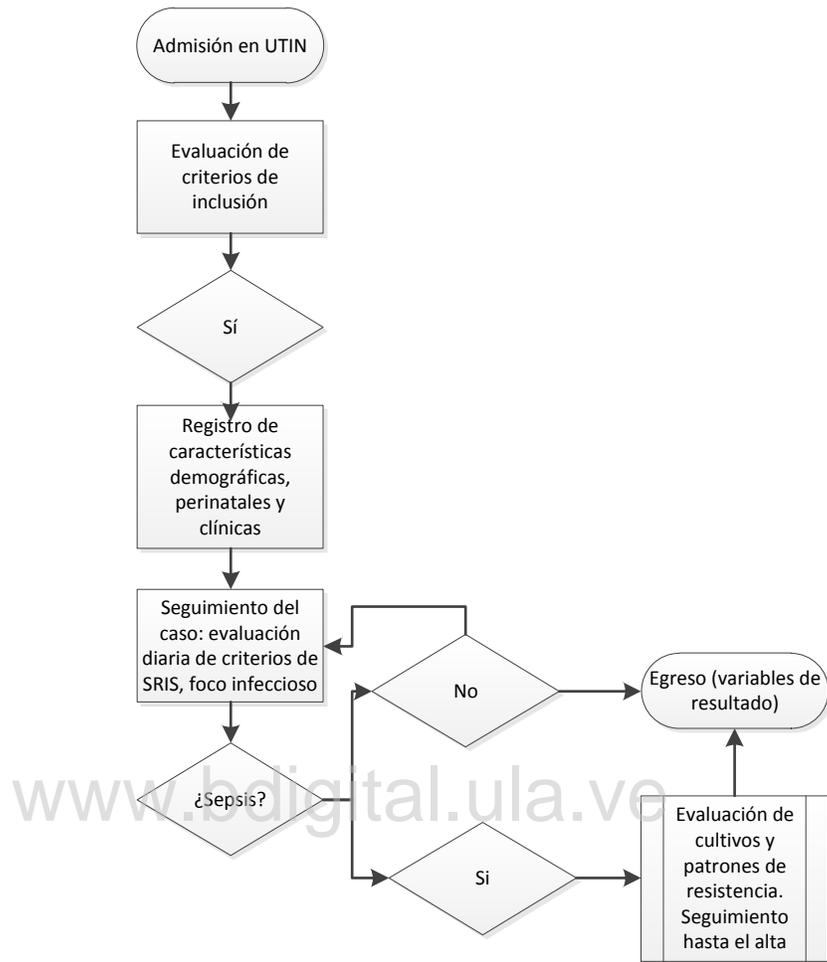
Infecciones asociadas a dispositivos: se considera una infección asociada a dispositivo aquella que se desarrolla en la presencia de los dispositivos o en las 48 horas después de su retirada (ejemplos, bacteriemia asociada a catéter venoso central, neumonía asociada a la ventilación mecánica)

- Se registraron todos los episodios que padeció cada paciente durante su estancia en la unidad. La tasa de sepsis se expresó como el número total de episodios por cada 100 admisiones durante la fase de estudio.

Seguimiento: el seguimiento de todos los pacientes consistió en evaluar diariamente la evolución clínica, paraclínica, foco de infección, resultados microbiológicos (micro-organismos y patrones de resistencia), el manejo con antibióticos, días de hospitalización, comorbilidad asociada, días de ventilación mecánica, días de nutrición parenteral total, días de catéter percutáneo, central o umbilical y si fue sometido a algún procedimiento invasivo.

Para el momento de egreso de la UTIN se determinó la condición vital: muerte, mejoría, traslado a otra unidad.

Flujograma del procedimiento:



SISTEMA DE VARIABLES

Variable	Definición	Dimensiones	Indicadores
Sepsis neonatal	Presencia de dos o más signos de respuesta inflamatoria sistémica y un foco infeccioso identificado o sospechado.	<p><u>Precoz</u>: Aparición en las primeras 72 horas de vida del RN.</p> <p><u>Tardía</u>: Inicio luego de las 72 horas de vida del RN y no está relacionada con transmisión vertical (madre-hijo).</p> <p><u>Asociada a dispositivo</u>: aquella que se desarrolla en la presencia de los dispositivos o en las 48 horas después de su retirada.</p> <p><u>Foco de infección</u> Neumonía, meningitis, enterocolitis necrozante, onfalitis, bacteriemia.</p>	<p>presencia de al menos dos de los siguientes criterios siempre y cuando uno de los cuales sea temperatura anormal o recuento alterado de leucocitos1: Taquipnea (FR > 60rpm); inestabilidad en la temperatura (>38,5 o <36 °C); frecuencia cardiaca anormal (>160 latidos por minuto o <100 latidos por minuto), alteración del estado mental o letargia, intolerancia alimentaria, presión arterial 2 DS por debajo de lo normal para la edad, presión sistólica < 50mm Hg (recién nacido día 1), presión sistólica < 65mm Hg (infantes ≤ 1 mes), llenado capilar > 3 segundos.</p> <p>3,4 Los parámetros de laboratorio que se incluyen para el diagnóstico son (cuando estén disponibles): alteración en el recuento de leucocitos (<5000 x 10⁹/L o >34.000 x 10⁹/L); trombocitopenia (<100.000 x 10⁹/L); neutrófilos inmaduros >10%, relación formas neutrofilicas inmaduras/totales >0,2, Proteína C reactiva (PCR) > 10 mg/dl o >2DS por encima del valor norma; Procalcitonina (PCT) > 3 ng/ml o >2DS por encima del valor normal, glucosa plasmática >10 mmol/L.</p> <p>Focos de infección: (según criterios de la Organización Panamericana de la Salud, ver anexo B)</p>
Demográficas	Características poblacionales	Edad Sexo biológico Procedencia	Edad en días desde el nacimiento. Sexo biológico: femenino/masculino Procedencia: sala de partos, hospital distrital, centro privado, comunidad otro
Perinatales	Características de la gestación y del nacimiento	Complicaciones, Enfermedades maternas de la gestación Evaluación Capurro. Peso al nacer	Enfermedades previas al embarazo (si/no; infecciosas y no infecciosas) Complicaciones de la gestación: infecciosas y no infecciosas, del primer, segundo y tercer trimestre) Edad gestacional en semanas según Capurro o Ballard. Peso al nacer (gr)

SISTEMA DE VARIABLES

Variable	Definición	Dimensiones	Indicadores
Asistenciales	Características clínicas de los casos. Intervenciones terapéuticas	Diagnóstico clínico Comorbilidades Intervenciones terapéuticas	Diagnóstico clínico principal que motivó la admisión en UTIN (según etiología y fisiopatología) Comorbilidades (malformaciones congénitas, enfermedades cromosómicas, errores innatos del metabolismo). Ventilación mecánica (si/no; días de uso) Nutrición parenteral (si/no; días de uso) Catéter venoso central o umbilical (si/no; días de uso) Cirugía (si/no, según segmento corporal) Antibióticos empleados (por familias)
Microbiológicas	Características microbiológicas de las cepas aisladas en cultivos	Microrganismos aislados en muestras biológicas (sangre, orina, LCR, secreciones bronquiales, secreciones de heridas) y patrones de resistencia a los antimicrobianos	Cultivo: positivo/negativo, tipo de muestra; especie del aislado, resistencia a betalactámicos, carbapenémicos, vancomicina, monobactámicos, otros. Multirresistencia(si/no)
Resultado	Duración y resultado de la hospitalización	Tiempo de estadía en Condición de egreso	Días en UTIN Egreso: vivo/muerto.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los datos obtenidos de las fichas de recolección se almacenaron en una base de datos elaborada con el programa estadístico SPSS 20.0. Empleando dicho programa se calcularon los estadísticos descriptivos y analíticos.

La distribución de pacientes según la ocurrencia de sepsis y las características sociodemográficas, perinatales, asistenciales, microbiológicas y de resultado se presentó en valores absolutos y porcentuales en tablas.

Las variables numéricas (días de ventilación mecánica, días de nutrición parenteral total, días catéter, días de hospitalización en UTIN, se expresaron con medidas de dispersión (desviación estándar).

La incidencia de sepsis se expresó como tasa de episodios por cada 100 admisiones en UTIN. La frecuencia de sepsis por momento de aparición (precoz y tardía) se expresó como porcentaje del total de casos de sepsis.

La asociación entre la ocurrencia de sepsis y las características estudiadas se evaluó con estadística paramétrica si la variable estudiada tenía distribución normal, de lo contrario se analizó con estadística no paramétrica.

RESULTADOS

En el período comprendido entre el 1 de marzo de 2017 al 30 de agosto de 2017 se ingresaron 115 recién nacidos a la UTIN del IAHULA, 14 fueron excluidos porque no se pudo aplicar la “ficha de recolección de datos” debido a egreso precoz por mejoría o muerte. De los 101 pacientes que se incluyeron en el estudio cuarenta y nueve neonatos (48,5%) desarrollaron sepsis, con una tasa o incidencia de 55,7 por cada 100 admisiones. El 79,6% de los casos (n= 39) fueron sepsis tardías, el 87,8% de los casos de sepsis se presentaron luego de 72 horas de la admisión. Cuatro casos (4%) presentaron dos o más episodios de sepsis durante la hospitalización.

Ninguna de las características del recién nacido, en cuanto a edad gestacional, sexo, peso al nacer y procedencia) se asoció con mayor frecuencia de sepsis, tabla 1.

La frecuencia de infección materna perinatal (corioamnionitis e infección urinaria) no se asoció con mayor incidencia de sepsis neonatal: en los neonatos con sepsis, este tipo de antecedente estuvo presente en 10,2% de los casos, en los pacientes sin sepsis en el 15,4%, la diferencia no fue significativa ($p = 0,43$).

Tabla 1. Características del recién nacido y frecuencia de sepsis.

Característica	Subgrupo	Sepsis N (%)	Sin sepsis N (%)	Total N (%)	Valor de p
Edad gestacional (semanas). Capurro	Menos de 36 + 6d	34 (69,4)	27 (51,9)	61 (60,3)	0,07
	37 a 42+6 d	15 (30,6)	25 (48,1)	40 (39,7)	
Sexo	Femenino	25 (51,0)	21 (40,4)	46 (45,5)	0,28
	Masculino	24 (49,0)	31 (59,6)	55 (54,5)	
Peso al nacer	2500 y más	15(30,6)	26 (50,0)	41 (40,6)	0,153
	1500 a 2499	19(38,8)	16 (30,8)	35 (34,7)	
	1000- 1499	12 (24,5)	6 (11,5)	18 (17,8)	
	Menos de 1000	3 (6,1)	4 (7,7)	7 (6,9)	
Procedencia	Sala de partos	30 (61,2)	30 (57,7)	60 (59,4)	0,386
	Hospital Distrital	17 (34,7)	15 (28,8)	32 (31,7)	
	Centro Privado	2 (4,1)	6 (11,5)	8 (7,9)	
	Otro	0 (0,0)	1 (1,9)	1(1,0)	

Las manifestaciones más frecuentes de sepsis fueron las alteraciones en la cuenta de glóbulos blancos y plaquetas y las alteraciones de la frecuencia cardiaca y respiratoria, tabla 2.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de sepsis: frecuencias absolutas y relativas.

Manifestaciones clínicas de sepsis	No	% de los casos de sepsis
Alteración de leucocitos, plaquetas, índice de Osky	43	87,8
Alteración de frecuencia cardiaca/ frecuencia respiratoria	19	38,8
Hipotensión, llenado capilar lento	18	36,7
Proteína C reactiva elevada	14	28,6
Distermia	14	28,5
Intolerancia alimentaria	10	20,5
Alteración del sensorio	2	4,1

Se realizaron 54 cultivos. Hemocultivos a 27 pacientes (26,7%), urocultivos a dos casos (2,0%), cultivos de líquido cefalorraquídeo a 12 (11,9%) y cultivos de otro tipo de muestras (secreción de herida, punta de catéter, etc.) a 13 neonatos (12,9%), no se hicieron coprocultivos. En 25 casos (26,7%) los cultivos fueron positivos. tabla 3.

Tabla 3. Cultivos según tipo de muestra y resultados. Frecuencias absolutas y relativas

Tipo de cultivo	Resultado	Sepsis N (%)	Sin sepsis N (%)	Total N (%)
Hemocultivo	Positivo	15 (30,6)	0 (0,0)	15 (14,9)
	Negativo	11 (22,5)	1(3,8)	12 (11,9)
	No realizado	23 (46,9)	51 (96,2)	74 (73,2)
Urocultivo	Positivo	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Negativo	2 (4,1)	0 (0,0)	2 (2,0)
	No realizado	47 (95,9)	52 (100,0)	99 (98,0)
Cultivo de LCR*	Positivo	2 (4,1)	0 (0,0)	2 (2,0)
	Negativo	10 (20,4)	0 (0,0)	10 (9,9)
	No realizado	37 (75,5)	52 (100,0)	89 (88,1)
Otros cultivos	Positivo	8 (16,3)	2 (3,8)	10 (9,9)
	Negativo	3 (6,1)	0 (0,0)	3 (3,0)
	No realizado	38 (77,6)	50 (96,2)	88 (87,1)

Los porcentajes corresponden al total de pacientes en el grupo (sepsis/no sepsis)

*LCR: Líquido cefalorraquídeo.

El microorganismos más frecuentemente aislado en sangre fue *Klebsiella pneumoniae*; en otras muestras (secreción de herida, punta de catéter, etc.) fue *S aureus*, tabla 4. De los tres pacientes sin sepsis a quienes se realizaron cultivos, en dos se aisló *S aureus* en muestras clasificadas como “otras” (secreciones, puntas de dispositivos).

Tabla 4. Micro-organismos aislados según tipo de cultivo. Frecuencias absolutas y relativas

Micro-organismo	Hemocultivos	LCR	Urocultivos	Otros cultivos
	Nº (% del total de hemocultivos)	Nº (% del total de cultivos de LCR)	Nº (% del total de urocultivos)	Nº (% del total de otros cultivos)
<i>K pneumoniae</i>	7 (26,9)	1 (8,3)	-	2 (15,4)
<i>E Coli</i>	2 (7,7)	1 (8,3)	-	1 (7,7)
<i>S aureus</i>	1 (3,8)	-	-	4 (30,8)
<i>Candida sp</i>	3 (11,5)	-	-	3 (23,1)
<i>Burkholderia cepacia</i>	2 (7,7)	-	-	-
Otros	-	-	-	-
Ninguno	12 (44,4)	10 (83,4)	2 (100,0)	3 (23,1)
Total de cultivos realizados	27 (100,0)	12 (100,0)	2 (100,0)	13 (100,0)

En 14 cultivos se determinaron los fenotipos de resistencia. Todas las bacterias aisladas en estos cultivos fueron resistentes a dos o más familias de antimicrobianos. En los ocho cultivos positivos para *K pneumoniae* y los dos positivos para *E coli*, las cepas exhibieron patrón de resistencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). En 4 de los cinco cultivos positivos para *S aureus*, las cepas fueron meticilino resistentes. No se evaluaron

patrones de resistencia en los cultivos positivos para *Candida* sp y para *Burkholderia cepacia*.

El foco de infección asociado a la sepsis más frecuente fue neumonía, seguido por enterocolitis. En 30,7% de los casos no pudo precisarse el foco de infección, tabla 5.

Tabla 5. Distribución de pacientes según foco de infección asociado a la sepsis

Foco de infección	Frecuencia	Porcentaje
Neumonía	16	32,7
Enterocolitis	6	12,2
Bacteriemia	3	6,1
Meningitis/ventriculitis	3	6,1
Infección de piel y tejidos blandos	3	6,1
Otros	3	6,1
Sin foco	15	30,7
Total	49	100,0

El uso de catéter venoso central y umbilical y la administración de nutrición parenteral fueron condiciones asociadas a mayor riesgo de sepsis. La ventilación mecánica no se asoció con mayor riesgo de sepsis, tabla 6.

Tabla 6. Condiciones clínicas y frecuencia de sepsis.

Condición		Sepsis	Sin sepsis	Valor de p	Odds ratio (IC95%)
Malformación congénita	Sí	10 (20,4)	8 (15,4)	0,51	1,410 (0,506 - 3,930)
	No	39 (79,6)	44 (84,6)		
Trasladado desde UCIN	Sí	20 (40,8)	17 (32,7)	0,39	1,420 (0,630 - 3,20)
	No	29 (59,2)	35 (67,3)		
Ventilación mecánica	Sí	49 (100,0)	51 (98,1)	0,33	0,51 (0,421 - 0,618)
	No	0	1 (1,9)		
Nutrición parenteral	Sí	2 (4,1)	0	0,23*	2,106 (1,712 - 2,591)
	No	47 (95,9)	52 (100,0)		
Catéter umbilical	Sí	19 (38,8)	9 (17,3)	0,016	3,026 (1,206 - 7,593)
	No	30 (61,2)	43 (82,7)		
Catéter venoso central	Sí	16 (32,7)	1 (1,9)	<0,001	24,727 (3,129 - 95,41)
	No	33 (67,3)	51 (98,1)		
Drenaje de tórax	Sí	5 (10,2)	6 (11,5)	0,83	0,871 (0,248 - 3,061)
	No	44 (89,8)	46 (88,5)		

*Prueba exacta de Fisher

El tiempo de permanencia de los catéteres venosos (central o umbilical) fue mayor en los pacientes con sepsis (7,7 días; Dt \pm 7,01 vs 4,7 días, Dt \pm 2,66), la diferencia no fue significativa (p = 0,06). La mortalidad en los pacientes con sepsis fue de 40,8%, en los demás neonatos fue de 25,0%, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p = 0,09). Los pacientes con sepsis tuvieron mayor tiempo de hospitalización (18,04 días; Dt \pm 12,99) que los demás recién nacidos (7,30 días, Dt \pm 4,47), la diferencia fue significativa (p < 0,001).

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en éste estudio corresponden a neonatos hospitalizados en la UTIN del IAHULA-Mérida Venezuela la cual atiende a una población variada tanto del estado Mérida como de estados vecinos a dicha región. La incidencia de sepsis neonatal en el servicio fue de 55,7 por cada 100 admisiones para el periodo de estudio, lo que representó una tasa elevada en comparación con estudios anteriores, en los que se estimó una incidencia que varía entre 6,2 y 50,7 infecciones por cada 100 admisiones y de 4,8 a 6,2 infecciones por cada 1000 pacientes/día ^{45,46,47}.

En un estudio prospectivo realizado por Useche *et al.* desde enero a diciembre de 2011 en las UCIN y UTIN de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” en el estado Carabobo de Venezuela, encontraron que la incidencia de sepsis neonatal en dicho servicio se estimó en 36,4 por cada 100 admisiones, teniendo la mayor representación los casos de sepsis de origen nosocomial⁴⁸. En otro estudio realizado por Lona *et al.* en una unidad de terapia intensiva neonatal de un hospital de atención médica de tercer nivel (alta especialidad) y de bajo costo en Argentina, encontraron una baja incidencia de sepsis neonatal (15%), correspondiendo la mayoría de los casos (10,7%) a sepsis tardías⁴⁹.

En nuestra casuística, al clasificar el tipo de sepsis según su aparición, el 79,6% de los casos fueron sepsis tardías, similarmente a lo reportado en un estudio realizado por Lebea *et al.* donde la sepsis tardía representó el 83,7%⁵⁰. Nuestro estudio arrojó, que el 87,8% de los casos de sepsis se presentaron luego de las 72 horas de admisión, lo que conlleva a alta sospecha de origen nosocomial. Mezquita *et al.* encontraron una alta incidencia de infección nosocomial (30,4%), (sin embargo no tan elevada como la presentada en nuestra

investigación), y concluyeron que la falta de toallas y antisépticos para el lavado de las manos, los catéteres centrales y las múltiples punciones venosas en las 4 extremidades fueron factores de riesgo⁵¹.

A pesar de que nuestra investigación no se enfocó en estudiar las condiciones de atención de los recién nacidos, diferentes investigaciones reportan alto riesgo de desarrollar sepsis en condiciones donde las normas elementales para la prevención de infecciones intrahospitalarias no son adecuadas, como la poca o nula disponibilidad de jabón y soluciones desinfectantes para el aseo de manos, deficientes procesos de esterilización, omisiones en la preparación aséptica de fluidoterapia y medicación, personal de enfermería insuficiente y hacinamiento de pacientes, poca disponibilidad de antibióticos, que impide la selección racional y adecuada de antimicrobianos^{42,43,51}.

www.bdigital.ula.ve

En relación a las características demográficas del recién nacido, llama la atención que la prematuridad no se asoció como factor de riesgo para desarrollar sepsis, esto podría explicarse a que la mayor parte de los recién nacidos a término que desarrollaron sepsis, (12 de 15 pacientes) correspondieron a sepsis tardías, con alta sospecha de adquisición nosocomial.

En cuanto a los factores de riesgo perinatales, la presencia de infección urinaria o coriamnionitis materna, no se asoció con mayor incidencia de sepsis neonatal. Esto difiere a lo reportado en estudios realizados en países en vías de desarrollo donde se ha descrito la presencia de dichas condiciones infecciosas maternas como factor de riesgo de sepsis

temprana ^{29,30,31}. En nuestro estudio la mayoría de los casos fueron sepsis tardías, probablemente nosocomiales y no por transmisión vertical.

En relación a las manifestaciones clínicas y paraclínicas más frecuentes en los recién nacidos que desarrollaron sepsis, las alteraciones en la cuenta de glóbulos blancos y plaquetas y las alteraciones de la frecuencia cardiaca y respiratoria fueron las variables más frecuentes, similar a lo encontrado por Pérez *et al.* quienes al estudiar de forma retrospectiva las características clínicas y paraclínicas de recién nacidos con sepsis que ingresaron a UCIN en un hospital de IV nivel en Colombia durante 4 años, hallaron que el 74% de los pacientes presentaban distrés respiratorio y el 61% alteración en los leucocitos⁵². Sin embargo resaltamos que el diagnóstico de sepsis neonatal representa un gran desafío ya que los recién nacidos presentan signos clínicos muy inespecíficos y los exámenes auxiliares tienen una baja sensibilidad ^{2,53}.

En cuanto a los aislamientos microbiológicos, se analizaron solo 54 muestras de diferentes líquidos corporales, la mayoría de las muestras fueron hemocultivos (50%), resultando positivos 26,7%. La poca realización de éste tipo de estudio y la reducida tasa de resultados positivos, se asoció a la errática disponibilidad de dicho recurso en la institución y a que las muestras en muchas ocasiones fueron tomadas luego de varias dosis de antibióticos por no contar oportunamente con los medios de cultivo. Otros investigadores coinciden en que la positividad del hemocultivo tiene un valor limitado en este período de la vida, especialmente por la frecuencia de falsos negativos y que los resultados suelen verse influenciados por factores como el uso de antibióticos previos, cantidad de sangre insuficiente, administración de antibióticos a la madre y mal procesamiento de la muestra²⁴.

En cuanto a los microorganismos aislados en los diferentes cultivos, las bacterias identificadas con más frecuencia fueron gramnegativas como *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli*, seguido por bacterias grampositivas (*Staphylococcus aureus*) y hongos como *Candida* spp. Si se contrasta con revisiones locales y nacionales, estos resultados muestran similitud en cuanto al predominio de bacterias gramnegativas causantes de sepsis tardías; por ejemplo, González *et al.* en 2007 en IAHULA, reportó *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE correspondiente a un brote, hallando cepas similares en las manos del personal sanitario y en las soluciones jabonosas y siendo éstas la posible fuente de infección⁵⁴. Fernández, en una unidad neonatal, determinó que en los casos de sepsis neonatal los agentes implicados fueron *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus coagulasa negativo* y *E. coli*⁵⁵. El aislamiento de *Candida* spp en una menor proporción coincidió con los resultados obtenidos por otros investigadores⁵⁶. Todo lo anterior difiere a lo reportado por Lugo, en un estudio realizado en México en el año 2014, quien identificó que los *Staphylococcus coagulasa negativos* eran los microorganismos más frecuentemente aislados en los recién nacidos con sepsis de origen nosocomial y que estos microorganismos se asociaron con la colonización del neonato por el personal de salud durante procedimientos invasivos⁵⁶.

Kamath *et al.* aislaron 205 bacterias de infecciones nosocomiales en una UCIN en la India, el 83,1% se aislaron en hemocultivos o LCR. El 71,8% de las bacterias fueron gramnegativas, y de éstas, el 81,8% fueron productoras de BLEE⁵⁸. En nuestro estudio, de los 54 cultivos realizados, sólo en 14 cultivos se determinaron los fenotipos de resistencia debido a la escasez de recursos en la institución para realizar dichos estudios. Todas las bacterias aisladas en estos cultivos fueron resistentes a dos o más familias de

antimicrobianos. *K pneumoniae* y *E coli*, exhibieron patrón de resistencia de BLEE, similar a lo reportado por Lona *et al.* donde el 81,8% de las bacterias gramnegativas fueron productoras de BLEE⁴⁹.

Se conoce que la presencia de BLEE está relacionada con la exposición a antibióticos de amplio espectro, como cefotaxima, debido a la inducción de betalactamasas cromosomales⁵⁹. En la UCIN de Jomein, Irán, Hassan Aletayeb *et al.* identificaron tasas de resistencia a ampicilina y gentamicina en el 100% de los aislados de *Klebsiella pneumoniae*⁶⁰. Bagla, *et al.* encontraron que, después de restringir el uso de cefotaxima en la UCIN, disminuyó la tasa de resistencia al ceftriaxona en un 19% y a amikacina en un 28%; este hallazgo indica que si se emplean de forma racional las cefalosporinas pueden modificarse las tasas de resistencia para antibióticos de diferente grupo, debido a que los mecanismos de resistencia pueden ser transmitidos por plásmidos con más de un gen de resistencia⁶¹.

Zakariya *et al.* también observaron que gran parte de cepas de *Klebsiella pneumoniae* aisladas en pacientes con sepsis neonatal no presentaron resistencia a amikacina y meropenem, similar a lo encontrado en nuestro estudio; por lo tanto, la amikacina debe ser usada en lugar de cefalosporinas en el tratamiento empírico de sepsis neonatal, modificando el tratamiento de acuerdo con resultados de antibiogramas dada la baja frecuencia de resistencia y que no induce betalactamasas cromosomales⁶².

Por otro lado, *S aureus*, mostró resistencia a la meticilina, similar a lo encontrado por Lebea *et al.* quienes al evaluar la epidemiología de la sepsis neonatal comprobada por

cultivo en un hospital de atención terciaria en el sur de África durante un período de un año, encontraron alta resistencia a meticilina de éste microorganismo (31%; n=31/100)⁵⁰. Es conocido que la utilización indiscriminada de antibióticos se ha asociado a originar cepas resistentes, por lo que debe vigilarse permanentemente su uso^{33, 34}.

En cuanto al foco infeccioso más frecuentemente asociado a sepsis, la neumonía tuvo la mayor representación (32,7%), de los 16 pacientes que desarrollaron neumonía, 13 recién nacidos presentaron neumonía asociada a la ventilación mecánica, esto podría atribuirse a que el proceso de limpieza y esterilización de éstos dispositivos es ineficiente, no contando en ésta unidad de forma permanente con los implementos adecuados para su desinfección.

El uso de catéter venoso central y umbilical representó una condición de riesgo para desarrollar sepsis ($p < 0,001$); similar a lo reportado por Mezquita *et al.* donde el 61% de los pacientes que tenían catéter venoso central se infectaron frente al 12,4% que tenían una vía periférica⁵¹. Rosado *et al.* realizaron una revisión de diferentes bases de datos sobre ensayos clínicos relacionados con incidencia y factores de riesgo asociados a infecciones por uso de catéter venoso central en una población neonatal; concluyendo en las 14 investigaciones que cumplían los criterios de elegibilidad, que el uso de éstos dispositivos se vinculó con mayor incidencia de infecciones del torrente sanguíneo⁶³. Es importante resaltar que el uso de estos dispositivos no se puede evitar en pacientes graves, pero constituye un factor de riesgo importante para infecciones, por lo que debe emplearse racionalmente y con los cuidados pertinentes.

Igualmente, la administración de nutrición parenteral estuvo asociada a mayor riesgo de sepsis ($p = 0,23$ prueba exacta de Fischer). Guevara et al. determinaron como principal fuente de transmisión de infecciones intrahospitalarias en los servicios de perinatología, las soluciones de nutrición parenteral, las cuales fueron contaminadas con *E. aerogenes* durante su preparación. Este microorganismo se logró aislar de las soluciones parenterales que estaban en uso así como de los neonatos que las estaban recibiendo⁶⁴.

La mortalidad en los pacientes con sepsis fue de 40,8%, en los demás neonatos fue de 25,0%, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,09$) pero revela 1,6 veces más mortalidad en los neonatos afectados. La estancia hospitalaria fue significativamente mayor en los pacientes con sepsis (18,04 días; $Dt \pm 12,99$) que los demás recién nacidos (7,30 días, $Dt \pm 4,47$) ($p < 0,001$), similar a lo encontrado en otras investigaciones sobre el tema^{19, 20, 51}.

En conclusión: con este trabajo se pudo determinar una alta incidencia de sepsis neonatal en el período de estudio en la UTIN comparado con otros estudios realizados en ambientes similares, permitiendo identificar factores de riesgo para su aparición, fundamentalmente asociados a intervenciones hospitalarias. La asignación de recursos para cumplir con normas elementales de saneamiento y la aplicación de estrategias como educación continua y retroalimentación para el personal y los familiares de los pacientes, son fundamentales para abatir tan elevada tasa de incidencia de sepsis neonatal. Por otro lado, se recomienda limitar el uso de nutrición parenteral así como la permanencia de catéteres intravasculares centrales y umbilicales por el tiempo mínimo posible, uso racional de antibioticoterapia y

programas continuos de vigilancia epidemiológica para guiar el tratamiento empírico, identificar nuevos agentes, reconocer brotes y vigilar tendencias, con la finalidad de realizar intervenciones de forma oportuna que disminuyan las infecciones neonatales y los costos de atención asociados.

www.bdigital.ula.ve

www.bdigital.ula.ve

ANEXOS

ANEXO A

Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes
 Postgrado de Puericultura y Pediatría
 Unidad de Neonatología- TEG Dra. Mirelis Pérez

Nombre del RN _____ N° Historia Clínica _____ UCIN A _____ UCIN B _____ UTIN _____
 Capurro Ballard Femenino _____ Masculino _____ Procedencia _____

Marque con una X según evaluación clínica o indique el valor absoluto

Fecha							
Peso							
Edad Gestacional							
FR>60							
FC <100 lpm							
FC>160 lpm							
Alteración del estado mental o letargia							
Intolerancia alimentaria (Distensión abdominal, vómitos)							
Presión sistólica < 65mm Hg							
Llenado capilar > 3 segundos							
Hipotermia <36 °C (axilar)							
Hipertermia > 38° C (axilar)							
Leucocitos							
Plaquetas (células/mm ³)							
Relación formas <u>neutrofílicas</u> inmaduras/totales							
PCR							
Antibióticos que recibe							
Hemocultivo (positivo o negativo)							
<u>Urocultivo</u> (positivo o negativo)							
Cultivo de LCR (positivo o negativo)							
Coprocultivo (positivo o negativo)							
Otro cultivo (especifique)							
Microorganismo aislado							
Resistencia bacteriana							
Neumonía							
Meningitis							
Enterocolitis Necrotizante							
Onfalitis							
Celulitis							
Comorbilidades							
Mejoría							
Muerte							
Ingreso a UTIN (si o no)							
Ventilación mecánica							
Nutrición parenteral							
Catéter umbilical							
Catéter central							
Catéter periférico							
Punción lumbar							
<u>Toracostomía</u>							

ANEXO B

DEFINICIÓN DE CASO PARA LA VIGILANCIA DE NEUMONÍA.

Debe cumplir con al menos uno de los siguientes criterios:

Criterio 1

a) Datos radiológicos: dos o más radiografías de tórax seriadas con al menos uno de los siguientes signos: Infiltrado nuevo o progresivo y persistente, consolidación, cavitación o neumatoceles.

NOTA: En los recién nacidos sin enfermedades pulmonares o cardíacas subyacentes (por ejemplo, síndrome de distrés respiratorio, edema pulmonar, displasia bronco pulmonar, aspiración de meconio), una radiografía de tórax definitiva es aceptable.

b) Al menos uno de los signos o síntomas siguientes: Fiebre ($> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$) sin otra causa conocida
Leucopenia (recuento de leucocitos $< 4000/\text{mm}^3$) o leucocitosis (recuento de leucocitos $> 12.000/\text{mm}^3$) más

c) Al menos dos de los siguientes: Aumento de secreciones respiratorias o mayor requerimiento de aspiración, nueva aparición o empeoramiento de tos, disnea o taquipnea, estertores o respiración bronquial ruidosa, empeoramiento del intercambio de gases (por ejemplo, desaturación de O_2 (razón $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 240$), mayor necesidad de oxígeno o mayor exigencia del ventilador mecánico.

DEFINICIÓN DE BACTERIEMIA

Una bacteriemia confirmada por laboratorio debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios:

Criterio 1

a) En uno o más hemocultivos del recién nacido se aisló un agente patógeno, excepto para microorganismos contaminantes comunes de la piel.

b) El microorganismo cultivado de la sangre no guarda relación con infecciones de otro(s) sitio(s).

Criterio 2

a) Datos clínicos: al menos uno de los siguientes signos o síntomas sin otra causa conocida:

- fiebre ($> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$), hipotermia, apnea, bradicardia

Y

b) Resultados de laboratorio positivos que no se relacionan con infección en otra localización,

Y

c) El siguiente criterio de laboratorio: microorganismos contaminantes comunes de la piel (es decir, difteroides, *Bacillus* (no *B. anthracis*) spp., *Propionibacterium* spp., estafilococos coagulasa negativos (incluido *S. epidermidis*), *Streptococcus* del grupo *viridans*, *Aerococcus* spp., *Micrococcus* spp.) cultivados de la sangre extraída en dos o más ocasiones distintas.

DEFINICIÓN DE SEPSIS CLÍNICA SIN FOCO INFECCIOSO RECONOCIDO (SOSPECHADO).

Para diagnosticar sepsis clínica se debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios:

Criterio 1

fiebre ($>38\text{ }^{\circ}\text{C}$), hipotermia, apnea o bradicardia y hemocultivo sin crecimiento o no realizado, sin infección aparente en otro sitio y el médico instituye tratamiento para sepsis.

DEFINICIÓN DE ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE

El diagnóstico de enterocolitis necrotizante debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios:

Criterio 1

Presencia de uno o, más signos o síntomas sin otra causa reconocida:

- Vómitos, distensión abdominal, aspirado de bilis, sangre (microscópica o macroscópica) persistente en las materias fecales

Y al menos una de las siguientes anormalidades radiológicas abdominales:

- Neumoperitoneo, neumatosis intestinal, gas en la vena porta.

Criterio 2

Enterocolitis necrotizante de diagnóstico quirúrgico:

- Evidencia quirúrgica de la necrosis intestinal extensa (más de 2cm de intestino afectados)
- o
- Evidencia quirúrgica de la neumatosis intestinal con o sin perforación intestinal.

DEFINICIÓN DE MENINGITIS

Se debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios:

Criterio 1:

Presencia de uno o más signos o síntomas sin otra causa reconocida: Fiebre $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ (rectal), hipotermia $<37\text{ }^{\circ}\text{C}$ (rectal), apnea, bradicardia, rigidez de nuca, signos meníngeos, signos de afectación de pares craneal

Y al menos uno de los siguientes:

- El examen del LCR muestra aumento de glóbulos blancos, proteínas elevadas o disminución de la glucosa.

- Tinción de Gram con hallazgo de microorganismos en el LCR.
- Hemocultivos positivos.
- Prueba de antígeno positivo en LCR, sangre u orina: diagnóstico hecho por el título de un único anticuerpo (IgM) o aumento de 4 veces en sueros pareados (IgG) para el patógenos y
- Si el diagnóstico se hace antes de la muerte, el médico instituye terapia antimicrobiana apropiada.

DEFINICIÓN DE ONFALITIS

Al menos uno de los siguientes criterios:

Criterio 1:

- Presencia de uno o más signos o síntomas como: eritema o drenaje seroso desde el ombligo

y al menos uno de los siguientes:

- En el cultivo de drenaje o de aspirado con aguja de la secreción del ombligo se aíslan microorganismos.
- Hemocultivo positivo.

Criterio 2:

- El paciente tiene tanto eritema y purulencia en el ombligo

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Brill J, Goldstein B. Pediatric sepsis definitions: Past, present, and future. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6 (3):6-8
2. Carcillo J, Fields A. American College of Critical Care Medicine Task Force Committee Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 2002; 30: 1365-78.
3. Wynn J, Wong H, Shanley T. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2014; 15(6): 523–528.
4. Khalid N. Haque, et al. Definitions of blood stream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6 (3): 45-49.
5. Fernández B, López J, Coto G, Ramos A, Ibáñez A. Sepsis del recién nacido. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología.* 2008; 21:189-206. Disponible en www.aeped.es/protocolos/
6. http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/levels_trends_child_mortality_2017/en/
7. World Health Statistics 2015. Disponible en: <http://www.who.int/gho>.
<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/daily-newborn-deaths/en/>
8. Tapia J, Reichhard C, Saldías R, Abarzúa F, et al. Neonatal sepsis in the era of antenatal antibiotic prophylaxis. *Rev Chil Infect* 2007; 24 (2): 111- 116
9. Mendivil, C. et al. (2005). Infección Nosocomial, Vigilancia y Control de la Infección en Neonatología. Suplemento 2. 1-2. Disponible en: www.etnavarra.es.

10. Singer M, Deutschman C, MS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315 (8): 801-810.
11. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. Am J Respir Crit Care Med. 2015; 191: 1147-57.
12. OMS. Salud neonatal: proyecto de plan de acción Todos los recién nacidos: un plan de acción para poner fin a la mortalidad prevenible. 67.ª asamblea mundial de la salud A67/21 Punto 14.2 del orden del día provisional. Disponible en www.who.int/es
13. Verma P, Berwal P, Nagaraj N, Sarika Swami, Prathusha Jivaji, Satya Narayan. Neonatal sepsis: epidemiology, clinical spectrum, recent antimicrobial agents and their antibiotic susceptibility pattern. Int J Contemp Pediatr. 2015 Aug;2(3):176-180.
14. BJ Stoll Infections of the neonatal infant RE Behrman, KR, HB Jenson (Eds.), Nelson Textbook of Pediatrics (17th edn.), Saunders, Philadelphia (2004), pp. 623–624
15. AC Seale, H Blencowe, AA Manu, for the pSBI Investigator Group, et al. Estimates of possible severe bacterial infection in neonates in sub-Saharan Africa, south Asia, and Latin America for 2012: a systematic review and meta-analysis Lancet Infect Dis, 14 (2014), pp. 731–741
16. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Comité de Infecciones Asociadas a la Atención de Salud. Informe de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal. Mérida – Venezuela, 2015.
17. Boletín Epidemiológico 2016. Semana Epidemiológica N° 52- Año de edición LX. Disponible en: <https://www.ovsalud.org/publicaciones/documentos-oficiales/>

18. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Departamento de registros y estadísticas de salud de la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal. Mérida – Venezuela, 2017.
19. Boghossian NS, Page GP, Bell EF, Stoll BJ, Murray JC, Cotten CM, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Late-onset sepsis in very low birth weight infants from singleton and multiple-gestation births. *J Pediatr* 2013; 162 (6): 1120-1.
20. Cantey JB, Milstone AM. Bloodstream infections. *Clin Perinatol* 2015; 42 (1): 1-16.
21. Verma P, Berwal P, Nagaraj N, Sarika Swami, Prathusha Jivaji, Satya Narayan. Neonatal sepsis: epidemiology, clinical spectrum, recent antimicrobial agents and their antibiotic susceptibility pattern. *Int J Contemp Pediatr*. 2015 Aug;2(3):176-180.
22. Pérez, R. O.; Lona, J. C.; Quiles, M.; Verdugo, M. A.; Ascencio, E. P. & Benítez, E. A. Sepsis neonatal temprana, incidencia y factores de riesgo asociados en un hospital público del occidente de México. *Rev. Chil. Infectol.*, 32(4):447-52, 2015.
23. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends In care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *JAMA* 2015; 314 (10): 1039-51.
24. Zaidi A, Thaver D, Ali S, Khan A. Pathogens associated with sepsis in newborns and young infants in developing countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28(1):10-8.
25. Polin R. Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial and the committee on fetus and newborn. *Pediatrics* 2012; 129: 1006.
26. Álvarez, M, Velasco Elsa, Nieves B, et al. Caracterización fenotípica de cepas de *Staphylococcus coagulasa* negativa aisladas de una unidad de alto riesgo neonatal. *Kasmera*, 2008; 36(1): 7-16.

2027. Berezin E, Solórzano F. Gram-negative infections in pediatric and neonatal intensive care units of Latin America. *Reviews The Journal of Infection in developing countries*. Vol 8,Nro.8.
28. Useche J, Núñez E Torres H. Agentes implicados en infección neonatal nosocomial y patrones de sensibilidad antimicrobiana. *Salus*. 2012;16 (3).
29. Camacho A, Spearman P, Stoll B. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin North Am*. 2011; 60(2):367-89.
30. TorresS, Arenaz M, Pérez R, Aliaga Y, Rebage M. Infecciones nosocomiales por candida y trombocitopenia en recién nacidos de muy bajo peso. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 67 (6):544-7.
31. López J, Coto G, Fernández B. Neonatal sepsis of vertical transmission: An epidemiological study from the Grupo de Hospitales Castrillo. *J Perinat Med*. 2000; 28: 309-15.
32. Stoll B, Hansen N, Sánchez P, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics*. 2011; 127(5):817–826
33. González A, et al. Brote por *Klebsiella pneumoniae* multiresistente y productora de β -lactamasa de espectro extendido en una unidad de alto riesgo neonatal. *Rev Chil Infect* 2011; 28(1): 28-34.
34. Silva N, Oliveira M, Bandeira A, Brites C. Risk factors for infection by extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital in Salvador. *J Infect Dis* 2006; 6(3): 191-3

35. Mussap M, Cibecchini F, Noto A, Fanos V. In search of biomarkers for diagnosing and managing neonatal sepsis: the role of angiopoietins. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013; 26 (2):24-6.
36. Benitz W, Han M, Madan A, Ramachandra P. Serial serum C- reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics.* 1998; 102(4):E41.
37. Wiswell T, Hachey W. Multiple site blood cultures in the initial evaluation for neonatal sepsis during the first week of life. *Pediatr Infect Dis J.* 199; 10(5):365-9.
38. Brady MT. Health care-associated infections in the neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control.* 2005; 33: 268-275.
39. MacGowan A, Wootton M, Bowker K, Holt H, Reeves D. Ampicillin-aminoglycoside in teraction studies using *Listeria monocytogenes*. *J Antimicrob Chemother.* 1998;41 (3):417–418
40. Nizet V, Klein J. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson Christopher B, Nizet V, eds. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant.* 2010: 222–275 88.
41. Pickering L, Baker C, Kimberlin D, Long S. Report of the Committee on Infectious Diseases. 28 th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009.
42. Reyesa J, Verdugo M, Pérez R, Pérez J, et al. Etiología y patrones de resistencia antimicrobiana en sepsis neonatal temprana y tardía, en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal. *Arch Argent Pediatr* 2015;113 (4):317-323.
43. Patel S, Oshodi A, Prasad P, et al. Antibiotic use in neonatal intensive care units and adherence with Centers for Disease Control and Prevention 12 Step Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance. *Pediatr Infect Dis J.* 2009; 28: 1047–51.

44. Linck D, Donze A, Hamvas A. Neonatal peripherally inserted central catheter team. *Advances in Neonatal Care*. Vol. 7 (1). pp. 22-29.
45. Molina J, Santana C, Hernández J, López I, Dorta E. Incidence of nosocomial infections at a neonatal intensive care unit: six year surveillance study. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006; 24(5):307-312. 2.
46. González M, Caraballo M, Guerrero S, Montenegro S. Sepsis neonatal y prematuridad. *Rev Posg Cátd Med*. 2006; 160:22-28.
47. Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath PT. Neonatal sepsis: an international perspective. *Arch Dis Child Fetal and Neonatal Ed*. 2005; 90:220-224. 3.
48. Useche J, Núñez E, Torres H. Agentes implicados en infección neonatal nosocomial y patrones de sensibilidad antimicrobiana. *Salus* 2012, 16.
49. Lona J, Verdugo M, Pérez R, Pérez J, Ascencio E, Benítez E. Etiología y patrones de resistencia antimicrobiana en sepsis neonatal temprana y tardía, en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(4):317-323
50. Lebea M, Davies V. Evaluación de la sepsis neonatal comprobada por cultivo en un hospital de atención terciaria en Sudáfrica. *S Afr J Child Health* 2017;11(3):170-173
51. Mezquita M, Hernández M. Infecciones Nosocomiales en el Neonato. Incidencia y Factores de Riesgos. *Pediatr Py* 2003; 30 (1): 28-33.
52. Pérez P, Escobar J, Luna D, et al. Características clínicas y paraclínicas de recién nacidos con sepsis en un hospital nivel IV en Cali, Colombia. *Infectio* 2018; 22(3): 141-146.
53. Lutsar I, Chazallon C, Carducci FI, Trafojer U, Abdelkader B, de Cabre VM, Esposito S, Giaquinto C, Heath PT, Ilmoja ML, Katragkou A, Lascoux C, Metsvaht T, Mitsiakos G, Netzer E, Pugin L, Roilides E, Saidi Y, Sarafidis K, Sharland M, Usonis V, Aboulker JP,

NeoMero Consortium. Current management of late onset neonatal bacterial sepsis in five European countries. *Eur J Pediatr*. 2014;173(8):997-1004

54. González A, Gil F, Solórzano M, Cruz J, Puig J, Suárez M y Nieves B. Brote por *Klebsiella pneumoniae* multiresistente y productora de β -lactamasa de espectro extendido en una unidad de alto riesgo neonatal *Rev. Chil Infect* 2011; 28(1): 28-34.

55. Fernández L. Determinación de agentes causales de sepsis neonatal asociada o no a meningitis y la correspondiente terapéutica empírica inicial con la susceptibilidad antimicrobiana. [Tesis especialista en Puericultura y Pediatría]. Universidad Centro Occidental Lisandro Alvarado. Hospital Pediátrico "Agustín Zubillaga". Barquisimeto. Venezuela; 2006.

56. Lugo A. Factores de riesgo asociados a sepsis nosocomial en recién nacidos pretérmino del servicio de neonatología, Hospital General Dr. Nicolás San Juan, un estudio de casos. Tesis de Grado. Universidad autónoma del Estado de México, 2014.

57. Shah Aj, Mulla SA, Revdiwala SB. Neonatal Sepsis: High Antibiotic Resistance of the Bacterial Pathogens in a Neonatal Intensive Care Unit of a Tertiary Care Hospital. *Journal of Clinical Neonatology* 2012. 1(2):72-75.

58. Kamath S, Mallaya S, Shenoy S. Nosocomial infections in neonatal intensive care units: profile, risk factor assessment and antibiogram. *Indian J Pediatr* 2010;77(1):37-9.

59. Bagla J, Ghosh V, Ramji S, Gothi D. Antimicrobial susceptibility patterns following change in antibiotic policy in NICU. *Pediatr Infect Dis* 2013;5(2):59-63.

60. Aletayeb SMH, Khosravi AD, Dehdashtian M, Kompani F, et al. Identification of bacterial agents and antimicrobial susceptibility of neonatal sepsis: A 54-month study in a tertiary hospital. *Afr J Microbiol Res* 2011;5(5):528-31.

61. Bagla J, Ghosh V, Ramji S, Gothi D. Antimicrobial susceptibility patterns following change in antibiotic policy in NICU. *Pediatr Infect Dis* 2013;5(2):59-63.
62. Zakariya BP, Bhat V, Harish BN, Arun Babu T, Joseph NM. Neonatal sepsis in a tertiary care hospital in South India: bacteriological profile and antibiotic sensitivity pattern. *Indian J Pediatr* 2011;78(4):413-7.
63. Rosado V, Camargos P, Anchieta L, et al. Risk factors for central venous catheter-related infections in a neonatal population – systematic review. *J. Pediatr* 2018; 94 (1): 3-14.
64. Guevara M. Medina Z. Infecciones nosocomiales en retén patológico, Hospital “Ruiz y Páez”, Ciudad Bolívar. Trabajo de grado para optar al título de Licenciado en Bioanálisis. Universidad de Oriente. Ciudad Bolívar---Venezuela. 2005.

www.bdigital.ula.ve