



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**AGENTES ETIOLOGICOS EN SEPSIS NEONATAL Y
DIFERENCIAS EPIDEMIOLOGICAS ENTRE
SOBREVIVIENTES Y FALLECIDOS DURANTE EL
PERIODO DE 1992 A 1999 EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRIA**

**TRABAJO DE INVESTIGACION
QUE PRESENTA:
FELIPA SANCHEZ ARRIAGA
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRIA MEDICA**



6985

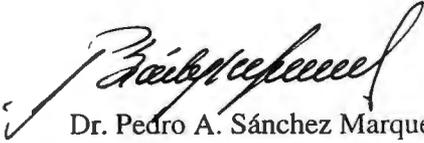
MEXICO, D. F.

JUNIO DEL 2001

CID

BOCULA

AGENTES ETIOLOGICOS EN SEPSIS NEONATAL Y
DIFERENCIAS EPIDEMIOLOGICAS ENTRE SOBREVIVIENTES Y
FALLECIDOS DURANTE EL PERIODO DE 1992 A 1999 EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.



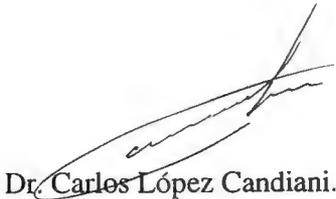
Dr. Pedro A. Sánchez Marquez.

DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y PROFESOR TITULAR DEL
CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA.



Dr. Luis Heshiki Nakandakari.

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA DE PRE Y
POSTGRADO.



Dr. Carlos López Candiani.

TUTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACION.

RESUMEN.

OBJETIVOS: 1.- Identificar los agentes etiológicos en la sepsis neonatal en el Instituto Nacional de Pediatría. 2.- Comparar las diferencias epidemiológicas entre sobrevivientes y fallecidos.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio retrospectivo en el cual se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de egreso de sepsis neonatal dentro del periodo del 1 de enero de 1992 al 28 de diciembre de 1999. Se incluyeron aquellos que tuvieron datos clínicos, biometría hemática alterada y aislamiento de germen en hemocultivo

RESULTADOS: Se estudiaron 106 casos, 45 fueron mujeres y 61 varones. La edad gestacional promedio fué de 35 semanas con dos días, el total de RN prematuros fué de 43; el peso promedio al nacer fué 2396 gramos. La edad de inicio de los datos clínicos de sepsis fué de 8 días de vida; 50 casos fueron de inicio temprano y 56 de inicio tardío.

Los antecedentes maternos patológicos más frecuentes fueron: infección de vías urinarias, preeclampsia, alteraciones placentarias y vulvovaginitis.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: ictericia, alteración del estado de alerta, dificultad para respirar y distermias.

El 35% presentó leucocitosis y 19% leucopenia, 24.5% mostraron bandemia. Los gérmenes aislados en hemocultivo con más frecuencia fueron: *K. pneumoniae*(32.38%), *S. coagulasa negativo* (20.75%) y *S. aureus*(7.61%).

La estancia hospitalaria promedio a partir del inicio del tratamiento fué de 16 días. El 21% de los casos fué de adquisición intrahospitalaria, de estos por *K. pneumoniae* el 40.90% y por *S. coagulasa negativo* el 13.63%. La mortalidad de los pacientes fue de 47.61% y en el subgrupo de adquisición hospitalaria fué de 68%. La mortalidad predominó en los prematuros, en neonatos con bajo peso y con sepsis neonatal temprana.

CONCLUSION: Al implementar medidas preventivas para disminuir factores de riesgo como: la prematurez, desnutrición, mejorar las medidas higiénicas en las UCIN; así como una revaloración oportuna de la terapéutica antimicrobiana al no haber mejoría clínica, se espera disminuir la morbi-mortalidad.

Palabras clave: sepsis, leucocitosis, leucopenia, trombocitopenia, bandemia, distermias.

SUMMARY:

Objective: To identify those pathogens associated to neonatal sepsis in hospitalized children at the National Institute of Pediatrics, from January 1992 to December 1999. To describe the epidemiologic characteristics of children who survived against those who died.

Methods: retrospective, cross-sectional study, based on the review of clinical charts of all newborns with the clinical diagnosis of sepsis attended from January 1, 1992 to December 31, 1999. Children included in the study were those with abnormal hematologic studies and with a positive bacterial blood culture.

Results: One hundred and six children were included in the study; 45 female and 61 male. Mean gestacional age was 35 weeks and two days, with a total of 43 premature newborns. Mean weight at birth was 2,396 grams. The age at the beginning of the symptoms was 8 days of life, 50 cases had an early initiation and 56 a late initiation of symptoms. Important maternal pathological history included: urinary tract infection, preclampsia, placental abnormalities and vulvovaginitis. Most frequent clinical manifestations were: jaundice, lethargy, irritability, respiratory distress

and difficulty in temperature regulation. Overall, 35% had leucocytosis, 19% leucopenia, 24.5% had bands. Bacterial pathogens isolated from blood cultures were *Klebsiella pneumoniae*(32.4%), *S.coagulase negative*(20.75%), *S. aureus*(7.6%). Mean hospital stay from initiation of treatment at the Institute was 16 days. In 21% of the cases were considered to have a nosocomial infection, of which, 40.1%, of the cases were due to *K. pneumoniae* and 13.6% to *S. coagulase negative*.

Overall, mortality rate was 47.6% and in those with a nosocomial infection was 68%. Mortality was higher in children born prematurely, in newborns with low weight and in those with early neonatal sepsis.

Conclusion: There is a need to implement preventive measurements to diminish those risk factors associated to sepsis like prematurity, malnutrition, to improve hygiene standards at the ICU, as well as an updated review of the antimicrobial therapy used in cases of no improvement in the child condition, in order to change the mortality associated with this disease.

Key words: sepsis, disorders of white blood cells, thrombocytopenia.

Hypertermia or hypothermia.

Agentes etiológicos de sepsis neonatal y diferencias epidemiológicas entre sobrevivientes y fallecidos durante el periodo de 1992 a 1999 en el Instituto Nacional de Pediatría.

Introducción:

La sepsis neonatal es una de las principales causas de morbi-mortalidad neonatal en nuestro país. Se define como un síndrome con ataque al estado general y bacteremia durante el primer mes de vida; la incidencia es de 1 – 10 por cada 1000 nacimientos y se incrementa a 13 – 27 por cada 1000 neonatos con un peso menor a 1500 g (1). Dentro de los factores de riesgo para la sepsis neonatal se encuentran: prematurez y bajo peso al nacer, ruptura prolongada de membranas (mayor de 18 hrs), infección materna y fiebre (perinatal), alteraciones en el líquido amniótico, maniobras de resucitación neonatal, gestación múltiple, procedimientos invasivos, recién nacidos con galactosemia, tratamiento con hierro, sexo masculino, desnutrición materna, ausencia de control prenatal y de lactancia materna, condiciones inadecuadas del cunero y hacinamiento (1,2,3,4,5).

La sepsis neonatal temprana se presenta en los primeros 4 días de vida, se caracteriza por presentarse de manera repentina, y hay un rápido progreso al choque séptico. La sepsis neonatal tardía se presenta

posterior a la primeras 96 hrs. de vida, generalmente el paciente tiene clínicamente un foco infeccioso identificable, y el agente etiológico más frecuente en E.U. es el Streptococcus del grupo B y en México se ha reportado tanto gram-negativos como el S.coagulasa negativo(1,14,16). La sepsis nosocomial ocurre en el recién nacido de alto riesgo, y se relaciona con la flora propia de la UCIN, así como el monitoreo con técnicas invasivas como: catéteres, intubación endotraqueal, ventilación mecánica, exanguino transfusiones, etc. Los prematuros son altamente susceptibles a las infecciones ya que hay una inmadurez del sistema inmunológico, ya que tiene menor capacidad de respuesta inflamatoria aguda y la falta de anticuerpos protectores de clase IgG (7). Muchos componentes del sistema inmunológico del recién nacido no están completamente desarrollados al nacimiento; en particular, los fagocitos (granulocitos y macrófagos) de los prematuros muestran deficiencias en su quimiotaxis, menor adherencia de neutrófilos al endotelio, menor capacidad fagocítica y bactericida y menor producción de metabolitos tóxicos del oxígeno, como el ion peróxido, indispensables para destrucción de bacterias y de hongos como Cándida (8). En cambio, la capacidad bactericida de los fagocitos del recién nacido a término no muestra diferencia significativa con la de fagocitos de adultos. También

se ha descrito que la producción y secreción de los factores del complemento se encuentran disminuidas en un 40% a 70%.

Además de la respuesta de anticuerpos, de la activación de las dos vías del complemento, de la participación del sistema de coagulación, de la respuesta fagocítica mononuclear, y de la activación linfocitaria, ciertos mediadores que son sintetizados principalmente por monocitos, linfocitos, fibroblastos y células endoteliales actúan de manera determinada en la regulación y modulación de la respuesta inflamatoria e inmunológica a la infección. De manera genérica, se trata de péptidos de bajo peso molecular, la mayoría por debajo de 30 kDa, denominados citocinas por su función primordial, como mediadores de la comunicación intercelular y de la activación de funciones de las células que tienen receptores para estas proteínas. Existen tres grandes grupos de citocinas que desempeñan un importante papel en la respuesta a la infección: las interleucinas, los interferones y los factores de crecimiento. De acuerdo a su función en la modulación de la inflamación, se pueden definir citocinas con actividades pro-inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral (TNF) y las interleucinas 1,2,6,8 y 12; en tanto que existen otras proteínas estructuralmente muy semejantes a las anteriores, actúan como antiinflamatorias por su efecto de neutralización, bloqueo o inhibición

de las proteínas inflamatorias, entre las que se encuentran las interleucinas 4, 10 y 13, los antagonistas de IL-1 y los receptores solubles IL-1, TNF, IL-6 y de IL-8. Entre los factores de crecimiento se deben mencionar a los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF), de macrófagos (M-CSF) y de ambos (GM-CSF), así como a las interleucinas 3,6,5 y 7. Todos ellos participan en la diferenciación y activación celular de leucocitos, tanto de granulocitos, como de linfocitos (IL-6, IL-5, IL-7) que intervienen directamente en la respuesta celular específica a la infección. El nivel primario de acción se da para IL-3, ya que esta proteína es responsable de inducir la proliferación y ulterior diferenciación de células madre en la médula ósea a partir de su fase de reposo (G-0) para dar origen a las tres series hematopoyéticas; IL-6, además, es un factor determinante para que los megacariocitos produzcan plaquetas y para que los linfocitos B pasen a ser células plasmáticas productoras de anticuerpos IgG.

La gran importancia de estos factores en la fisiopatogenia de la sepsis ha dado lugar a que algunos de ellos se conviertan en indicadores directos de infección, como es el caso de IL-6 que cuando se eleva en el líquido amniótico predice el parto de pretérmino y un riesgo alto de sepsis neonatal temprana. Una vez establecida la infección, se puede ver que se eleva significativamente la producción de citocinas pro-

inflamatorias en los neonatos, correlacionándose de manera directa con la aparición de las complicaciones de sepsis neonatal. Los mediadores que participan en la patogénesis del choque endotóxico proceden de metabolitos vasoactivos del ácido araquidónico extremadamente potentes (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos), productos de la activación de fosfolipasa, ciclo-oxigenasa, y lipo-oxigenasa, por efecto del LPS o de las citocinas IL-1 y FNT. Otras citocinas se consideran ya como verdaderas alternativas de tratamiento adyuvante en la sepsis neonatal, tal es el caso de los factores estimulantes de colonias, como el G-CSF y el GM-CSF (7,8).

En 1940 se decía en E.U.U. que el organismo predominante era el *Streptococcus* beta hemolítico del grupo A, el cual disminuyó al momento de la aplicación de la penicilina y las sulfas, por lo cual el agente causal cambió a *Staphylococcus aureus*; sin embargo en 1964 se reconoce al *Streptococcus* del grupo B, como causante de infecciones severas en la madre en el puerperio, por lo cual Eichoff lo asocia de manera importante en la sepsis neonatal (9). Los organismos causantes de la sepsis temprana son propios de la flora vaginal; dentro de los más frecuentemente reportados en E.U.U. están: *Streptococcus* del grupo B, *Escheria coli*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, anaerobios y *Haemophilus influenzae*. (1,2). En México los agentes

causales reportados en la década de los años noventas en el hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) fueron: Estafilococo coagulasa negativo, Klebsiella sp, Bacilo no fermentador, S. aureus(16). En el Instituto Nacional de Pediatría (INP) se reportaron como agentes causales en el periodo comprendido entre 1987 y 1991 a: Klebsiella pneumoniae, S. coagulasa negativo, S. aureus y Serratia (14). Dentro de la flora causante de la sepsis nosocomial se reporta al Staphylococcus (especialmente al Staphylococcus coagulasa negativo), gram negativos (incluyendo a Pseudomonas, Klebsiella, Serratia, Proteus) y hongos (1). La presentación clínica en cuanto a los signos y síntomas es inespecífica: distermias, cambios en el estado de alerta, ictericia, rechazo a la vía oral, alteraciones cardiopulmonares, alteraciones metabólicas. Dentro de los estudios de laboratorio que sirven como apoyo para el diagnóstico se encuentran: El cultivo, la tinción de Gram, la cuenta total de leucocitos, la diferencial de leucocitos, relación de bandas/neutrófilo y bandas totales , la plaquetopenia. El hemocultivo positivo es la prueba estándar de oro; la tinción de Gram puede apoyarnos y confirmar la exposición a la bacteria y probablemente colonización sin embargo no necesariamente nos indica infección sistémica; tanto la diferencial de leucocitos como la neutropenia, son de importancia sobre todo para predecir el pronóstico en el caso de sepsis; la relación de bandas/neutrófilos >0.3 y de bandas

totales >0.1 es de buen valor predictivo, la plaquetopenia es generalmente un signo tardío y es muy inespecífico (1,10).

Dentro de los reactantes de fase aguda están disponibles: la PCR y la VSG. La PCR se incrementa ante la presencia de inflamación, causada por la infección del tejido dañado, las altas concentraciones de PCR se han reportado elevadas en pacientes con infecciones bacterianas; su síntesis es regulada por citoxinas como la interleucina 1 B, IL-6 y el factor de necrosis tumoral es el más importante. La PCR se incrementa su síntesis a las 4 – 6 hrs; incrementándose al doble en 8 hrs. y el pico se observa en 36 – 50hrs; sin embargo se ha observado también incrementada en neonatos con hipoxia, síndrome de dificultad respiratoria y síndrome de aspiración de meconio (1).

La VSG puede elevarse, las citoxinas IL B, IL – 6 y el factor de necrosis tumoral que son producidos primero en monocitos y macrófagos; todos ellos son mediadores en la respuesta sistémica a la infección y pueden ser utilizados como marcadores para apoyar el diagnóstico de sepsis. El factor estimulante de colonias de granulocitos promete ser un marcador en etapa temprana de infecciones bacterianas y por hongos en neonatos (1).

Estudios radiológicos como la radiografía de tórax debe tomarse cuando hay sintomatología respiratoria, el ultrasonido renal, y la

cistouretrografía cuando se sospecha de infección en el tracto genitourinario y se desea descartar malformaciones; otros estudios: como la revisión placentaria y las membranas fetales pueden dar evidencia de corioamnioitis (1).

El uso de antibióticos sigue siendo el pilar en el manejo de la sepsis neonatal, sin embargo a pesar de contarse con mejores antibióticos, la morbiletalidad por sepsis neonatal no ha disminuido significativamente y la aparición de cepas resistentes a los antimicrobianos es alarmante. La inmunoglobulina IV parece tener su principal indicación en los neonatos prematuros y de bajo peso con riesgo alto de infección neonatal, mientras que los factores estimulantes de colonias están indicados cuando existe neutropenia grave en los neonatos, sin importar que sean de pretérmino o a término. Las dosis recomendadas de IgIV son de 500mg/kg a 1g/kg de peso. En el caso de G-CSF y GM-CSF se recomienda 5mcg/kgdía en periodos de cinco a diez días, dependiendo de la gravedad y la evolución clínica del neonato séptico (7). Se indican especialmente en prematuros, ya que sus reservas de granulocitos en médula ósea son menores y su capacidad de respuesta ante una gran demanda de fagocitos, es muy reducida; lo anterior se debe principalmente a que las células en los depósitos de reserva son de cuatro

a seis veces menores que en los adultos y niños mayores, pero además se encuentran en fase G-0 sólo 25% de ellas, mientras que en el adulto 75% de sus depósitos están en dicha fase; se trata de células dispuestas a proliferar y diferenciarse en respuesta inmediata al estímulo de los factores de crecimiento que el propio paciente sintetiza durante la infección (8).

La mortalidad es de 13-50%, ya que el manejo de antibióticos se inicia tardíamente, lo cual contribuye a que las complicaciones, secuelas y la mortalidad sean más elevadas en este grupo de edad (1,11,12).

La lactancia materna es un medio natural de inmunoprolifaxis e inmunoterapia en la infección neonatal, ya que en el calostro y la leche maternos se transfieren al recién nacido, entre otros elementos anticuerpos, células fagocíticas, interleucinas, factores del complemento y factores de crecimiento que reducen los mecanismos antimicrobianos del recién nacido y favorecen la colonización del neonato con bacterias inocuas que compiten con los enteropatógenos que tienen alto potencial de producir infección sistémica (8). El disminuir tanto el tiempo de hospitalización como el empleo de instrumentación y medidas invasivas, principalmente catéteres intravasculares, disminuye el riesgo de sepsis neonatal.

JUSTIFICACION:

Se realizó el estudio sobre sepsis neonatal porque la morbi-mortalidad sigue siendo alta.

OBJETIVOS:

- 1.- Identificar los agentes etiológicos en la sepsis neonatal en el periodo comprendido en 1992 a 1999 en el Instituto Nacional de Pediatría.
- 2.- Comparar las diferencias epidemiológicas entre sobrevivientes y fallecidos.

MATERIAL Y METODOS.

Se realizó un estudio retrospectivo en el cual se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de egreso de sepsis neonatal (CIE IX:771.8 y CIE X:P 36.9) dentro del periodo del 1 de enero de 1992 al 31 de diciembre de 1999. Se incluyeron aquéllos que cumplieron con los siguientes criterios.

Criterios de inclusión:

- 1) Tener al menos tres de los siguientes datos clínicos:
 - a) Alteración del estado de alerta.
 - b) Rechazo a la vía oral.
 - c) Distermias.
 - d) Ictericia.

- e) Dificultad para respirar.
 - f) Distensión abdominal.
- 2) Mostrar al menos una alteración hematológica de las siguientes:
- a) Leucocitosis .
 - b) Leucopenia.
 - c) Trombocitopenia
 - d) Bandemia.
 - e) Reactantes de fase aguda positivos.
- 3) Aislamiento de algún germen en hemocultivo.

Criterios de exclusión:

- 1) Falta de información suficiente en el expediente clínico.

Se evaluaron los siguientes datos: edad gestacional, edad extrauterina, sexo, peso, estado nutricional, antecedentes de ruptura de membranas mayor de 12 hrs, lugar de atención del parto, antecedente de hospitalización previa, asistencia ventilatoria; también se consideraron posibles focos infecciosos como: bronconeumonía, gastroenteritis, meningitis, artritis y onfalitis, al momento de establecer el diagnóstico microbiológico del episodio de sepsis, edad y días de estancia intrahospitalaria y mortalidad.

Definiciones operacionales:

Leucopenia: < 5000 leucocitos por mL.

Trombocitopenia: < 150 000 plaquetas por mL

Bandemia: > 1000 células en banda por mL.

VSG > 10 mm/h.

PCR >10U.

Leucocitosis : criterios propuestos por Oski para edad gestacional y postnatal (13).

Se extrajeron los datos correspondientes a las variables (ver adelante) y se registraron en la forma de recolección de datos elaborada para dicho fin (ver anexo). Se concentraron los datos por medio electrónico; una vez recopilada la información completa, se procedió a la realización de los procesos estadísticos anotados en la sección correspondiente.

Variables de estudio:

- 1.- Sexo.
- 2.- Peso.
- 3.- Edad gestacional.
- 4.- Edad de inicio.
- 5.- Síntomas.

6.- Foco primario.

7.- Leucocitosis.

8.- Leucopenia.

9.- Trombocitopenia.

10.- Bandemia.

11.- Dias de estancia intrahospitalaria.

12.- Estado nutricional.

Hoja de recolección de la información:

Ver formato anexo.

Análisis estadístico e interpretación de los datos:

Se anotaron los datos en la forma de registro elaborada para tal fin, concentrándose en hoja electrónica de Excell. Se obtuvieron tablas de frecuencia y se calcularon proporciones para variables cualitativas; se obtuvo tabla de frecuencia en forma gráfica. Para variables cuantitativas se obtuvieron las medidas de tendencia central.

Para valorar la diferencia de promedios entre sobrevivientes y fallecidos se aplicó la prueba t de Student (previamente se verificó la homogeneidad de las varianzas, con la prueba de Levene).

Para las variables cualitativas se aplicó la χ^2 de Pearson, para diferencias de proporciones. En ambos casos se consideró significancia estadística un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS:

Se revisaron 870 expedientes de pacientes con diagnóstico de egreso de SEPSIS NEONATAL (CIE IX : 771.8 Y CIE X: P36.9); se descartaron 764 por no cumplir con los criterios de inclusión. De los 106 casos que se incluyeron en el análisis 45 (42.45%) fueron mujeres y 61 (57.54%) fueron varones. La edad gestacional promedio al momento de nacer fue de 35 semanas con dos días, la mediana de 38 semanas y el rango fue de 27 a 42 semanas. El total de RN prematuros fue de 43%.

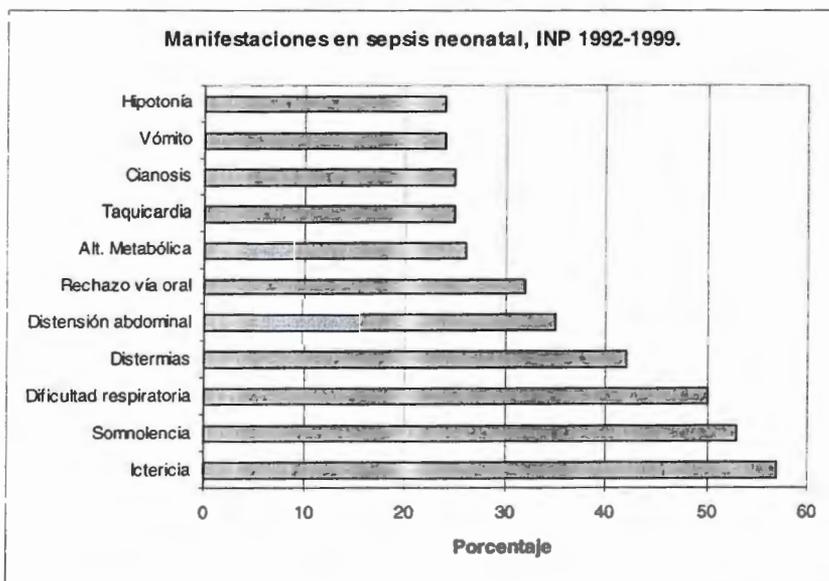
El peso promedio al nacer fue 2396 gramos (DE 887g) con un rango de 730 a 4000g. La edad de inicio de los datos clínicos de sepsis fue 8 días (DE: 8 días) con un rango de 0 a 28 días de vida; 50 casos (47.16%) fueron de inicio temprano y 56 (52.83%) de inicio tardío.

Los antecedentes maternos patológicos más frecuentes fueron: infección de vías urinarias (17.92%), preclampsia (12.26%), alteraciones placentarias (6.6%) y vulvovaginitis (6.6%).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes se muestran en la gráfica 1, siendo las más frecuentes: ictericia, alteración del estado de alerta, dificultad para respirar y distermias.

El 35% presentó leucocitosis y 19% leucopenia; en 46% la cifra de leucocitos se mantuvo dentro de límites normales para la edad; 24.5% mostraron bandemia. En 73% de los casos hubo fórmula diferencial con

predominio de polimorfonucleares y en 23% de linfocitos; 4% no mostró diferencial por leucopenia. En 56% de los casos se encontró trombocitopenia. En 15 casos se midió la velocidad de sedimentación globular, obteniendo un promedio de 24 mm/h. En 10/15 casos fue acelerada (>10 mm/h). En 14 casos se midió la proteína C reactiva; fue positiva en 10 casos. El LCR se tomó en 68 casos; resultó traumático en 11 de ellos (16.17%); de los restantes 57 casos, fue anormal en 16 (28%).



Gráfica 1. Manifestaciones de sepsis neonatal, INP 1992-1999.

Los gérmenes aislados en hemocultivo se presentan en el cuadro 1 y destacan por frecuencia: *K. pneumoniae* (30.08%), *S. coagulasa negativo* (19.46%), *S. aureus* (7.08%). La *K. pneumoniae* se aisló en urocultivo en un 10.37% y en LCR 6.60%. En 7 casos (6.6%) se aisló en hemocultivo más de un germen (sepsis polimicrobiana).

La estancia hospitalaria promedio a partir del inicio del tratamiento en el INP fue de 16 días (DE 15 d) con rango 1 a 90 y mediana de 11 días. El 21% de los casos fue de adquisición intrahospitalaria, de estos por *K. pneumoniae* el 40.90% y por *S. coagulasa negativo* el 13.63%. La mortalidad de los pacientes fue de 50 casos, lo que representa el 47.61% y en el subgrupo de adquisición hospitalaria fue de 68%. En los cuadros 2 y 3 se muestran algunas diferencias entre pacientes sobrevivientes y fallecidos.

DISCUSION:

La *Klebsiella pneumoniae* ha sido reportada como la etiología más frecuente de sepsis neonatal en estudios hace dos décadas. En un estudio reciente en esta institución, se encontró igual número de casos de sepsis causados por *K. pneumoniae* y *S. coagulasa* negativo con un 20.7% (14); sin embargo en el presente estudio nuevamente se aprecia predominio de *K. pneumoniae* debido a un brote epidémico y a la multirresistencia del germen. En el Hospital Infantil Privado (HIP) el germen principal es *S. aureus*; en el HIM y en el Instituto Nacional de Perinatología (INPER) se reportó a el *Estafilococo coagulasa* negativo (cuadro 4) y a nivel internacional se compara con países de Norteamérica, Asia, y Sudamérica (cuadro 5). En cuanto a la frecuencia de sepsis neonatal por edad gestacional se observó que el porcentaje en prematuros se incrementó en el INP ya que el estudio previo (15) mostró 33% de prematuros y en el presente fue de 40.95% probablemente debido a los logros en los avances tecnológicos que permiten brindar mejores condiciones en la UCIN a los prematuros, lo cual ha incrementado su expectativa de vida, pero los expone a riesgos inherentes .

Con respecto a la BH como apoyo para el diagnóstico; en este estudio se observó que el 24.52% tuvo bacteriemia y únicamente el 21.9% tuvo leucocitosis por lo cual se considera que la biometría en éste caso no fue

importante para corroborar el diagnóstico ; así la literatura refiere que más de la tercera parte de los recién nacidos con sepsis pueden tener una cuenta leucocitaria normal al momento del diagnóstico(17), encontrándose el 46% en este estudio.

La mortalidad global se incrementó de 19.4% en el estudio previo (15) al 44.76%; de éstos el 54% fueron secundarias a *Klebsiella pneumoniae*; de las defunciones por sepsis nosocomial, el agente etiológico fué *Klebsiella pneumoniae* en un 88.8%; lo cual puede deberse a la cápsula externa de polisacárido que lo hace más virulento al evadir la fagocitosis(18). Se ha reportado alta resistencia antimicrobiana (12,31), donde el 25% de la *K. pneumoniae* es resistente a la amikacina y en un 100% a la ampicilina.

La mortalidad predominó en los prematuros, en neonatos con bajo peso y con sepsis neonatal temprana; lo cual concuerda con lo reportado en la literatura, ya que dentro de los factores predisponentes a la sepsis neonatal, esta la prematurez donde hay una inmadurez del sistema inmunológico; ya que hay menor capacidad de respuesta inflamatoria aguda y la falta de anticuerpos IgG (7). Hay deficiencia en la quimiotaxis del neutrófilo, menor adherencia, menor capacidad fagocítica y bactericida (8), además de disminución del complemento en un 40% a 70%.

El retardo del crecimiento intrauterino parece tener un gran efecto en la función de las células T y otros aspectos del sistema inmune, los niveles de inmunoglobulinas son más variantes y se ha reportado en algunos estudios disminución de IgG2 (6).

El rápido progreso de la infección puede agotar la reserva medular del neutrófilo lo cual favorece la susceptibilidad a bacterias piógenas (6) llevando a rápida evolución, con lo cual la estancia intrahospitalaria es menor en los fallecidos.

CONCLUSION.

Al implementar medidas preventivas para disminuir factores de riesgo como: la prematurez, desnutrición, mejorar las medidas higiénicas en las UCIN; así como una revaloración oportuna de la terapéutica antimicrobiana al no haber mejoría clínica, se espera disminuir la morbi - mortalidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- 1.- Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenck KE. Neonatology 4th ed, Stamford: Appleton and Lange, 1999: 408-414.
- 2.- Stoll BJ. The global impact of neonatal infection. Clin Perinatol 1997; 24(1): 1-15.
- 3.- Elimian A, Verma U, Beneck D, Cipriano R, Visintainer P, Tejan. Histologic chorioamnionitis, antenatal steroids perinatal outcomes. Med. J. Malaysia 1999;54(1): 52-7.
- 4.- Vermillion ST, Kooba AM, Soper DE. Amniotic fluid index values after preterm premature rupture of the membranes and subsequent perinatal infection. Neurology 2000; 55(4): 506-13.
- 5.- Zulfigar BA. Neonatal bacterial infections in developing countries: strategies for prevention. Semin Neonatol 1999; 4: 159-171.
- 6.- Klein JO, Marcy SM: Bacterial sepsis and meningitis. En: Remington JS, Klein JO (eds): Infectious diseases of the fetus and the newborn infant. 4th ed, Philadelphia : Saunders, 1995: 835-90.
- 7.- Kliegman RM, Clapp DWC, Berger M. Targeted immunoglobulin therapy for the prevention of neonatal infections. Rev Infect Dis 1990 15:s 543. 12:s 443.

- 8.- Mancilla-Ramírez J, Arredondo-García JL. Avances y promesas en la inmunoterapia de sepsis neonatal. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1999; 56: 109-118.
- 9.- Wilson HD, Eichenwald FH. Sepsis neonatorum. *Pediatr Clin North Am* 1974; 21(3): 571-581.
- 10.- Klein JO . Neonatal sepsis. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases* 1994;5(1):3-8.
- 11.- Lin IJ, Chen CH, Chen PY, Wang TM, Chi CS. Nosocomial infection in a neonatal intensive care unit-from a viewpoint of national health insurance. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183 (2): 271-6.
- 12.- Khaneja M, Naprawa J, Kumar A, Piecuch S. Successful treatment of late-onset infection due to resistant *Klebsiella pneumoniae* in an extremely low birth weight infant using ciprofloxacin. *J Perinatol* 1999; 19 (4): 315-7.
- 13.- Oski FA, Naiman JL: *Problemas hematológicos en el recién nacido*. 3ª ed, Buenos Aires: Panamericana, 1986.
- 14.- López-Candiani C, Rodríguez WMA, Valencia-Salazar G, Adame-Avila B, Salinas-Salinas E. Aislamiento bacteriológico en neonatos con datos clínicos de sepsis en un hospital pediátrico. *Rev Enf Infec Pediatr* 2001; XIV(55): 78-84.

- 15.- Saltigeral SP, Fernández DE, Macías PM, Rodríguez WMA, González SN. Sepsis neonatal : correlación entre antecedentes perinatales y agentes causales. Rev Enf Infec. Pediatr. 1993; VI(23):51-54.
- 16.- Arredondo-García JL, Solórzano-Santos F, Díaz-Ramos D, Ortiz-Ibarra J. Septicemia neonatal: cambios en los patrones etiológicos. Bol Med Hosp Infant Mex 1990;47: 215 – 217.
- 17.- Zamora-Castorena S, Murguía-de-Sierra MT. Cinco años de experiencia con sepsis neonatal en un centro pediátrico. Rev Invest Clin 1998;50:463-70.
- 18.- Arroyo T, Díaz CA, Vera HD, Saltigeral SP. Agentes etiológicos de la sepsis neonatal temprana y tardía en el Hospital Infantil Privado. Rev Mex Pueric Pediatr 1998; 6: 183-187.
- 19.- Volpe JJ: Neurology of the Newborn. 3rd ed, Philadelphia, Saunders WB, 1995: 127.
- 20.- Mustafa MM, Mc Cracken HG. Perinatal bacterial diseases. En : Feigin RD, Cherry DJ(ed): Textbook of Pediatric Infectious Disease. 3th ed, W B: Saunders company, 1992: 891-904.
- 21.- Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor JM, Mercer B, Romguera J, O'Sulloivan JM. Risk Factors and opportunites for prevention of early

- onset neonatal sepsis: A multicenter case-control study. *Pediatrics* 2000; 105(1): 21-26.
- 22.- Yau KI, Hsu CH. Factors affecting the mortality of sick newborns admitted to intensive care units. *Pediatrics* 2000; 106(2 Pt 1): 256-63.
- 23.- Mahieu LM, De Muynck AO, De Dooy JJ, Laroche SM, Van Acker KJ. Prediction of nosocomial sepsis in neonates by means of a computer-weighted bedside scoring system. *Crit Care Med* 2000; 28(6): 2166-7.
- 24.- Shah SS, Gloor P, Gallagher PG. Bacteremia, meningitis, and brain abscesses in a hospitalized infant : complications of *Pseudomonas aeruginosa* conjunctivitis. *Neonatal Netw* 1999; 18(6): 37-46.
- 25.- Ako-Nai AK, Adejuyigbe EA, Ajayi FM, Onipede AO. The Bacteriology of neonatal septicaemia in Ile-Ife; Nigeria *J Paediatr Child Health* 1999; 35(3): 255-9.
- 26.- Escobar JG, De-kun L, Armstrong MA, Gardner NM, Folck BF, Verdi JE,. Neonatal sepsis workups in infants > 6 = 2000 gr at birth: A population-Based study. *Pediatrics* 2000; 106(2):256-263.
- 27.- Medina-Mejía M, Hernández-Ramos I, Nandí-Lozano ME, Avila-Figueroa C. Infecciones nosocomiales en una unidad de cuidados intensivos neonatales. *Perinatol Reprod Hum* 2000; 14(3): 143-149.
- 28.- Baltimore SR. Neonatal nosocomial infections. *Seminars in Perinatology* 1998; 22(1): 25-32.

- 29.- Greenberg D, Shinwell SE, Yagupsky P, Greenberg S, Leibovitz E, Mazor M. A prospective study of neonatal sepsis and meningitis in Southern Israel. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 768-73.
- 30.- Aguilar López de Nava LL, Vilchis GAE. Tratamiento de la septicemia neonatal. Revisión de la literatura de la última década. *Acta pediatri Mex* 1995; 16(4): 168-174.
- 31.- Arredondo-García JL, Díaz-Ramos RD, Solórzano-Santos F, Sosa González IE. Neonatal septicaemia due to *K. pneumoniae*. Septicaemia due to *Klebsiella pneumoniae* in newborn infants. Nosocomial out break in an intensive care unit. *Rev. Lat-Amer. Microbiol* 1992;34: 11-16.
- 32.- Segura-Cervantes E. Análisis epidemiológico microbiológico y molecular de la resistencia por *S. aureus* y *S. coagulasa negativo* en infecciones nosocmiales de las unidades de cuidado neonatal de una institución de tercer nivel. Tesis de maestría, México, D.F: UNAM, 2000.

CUADRO 1. GERMENES EN HEMOCULTIVO, INP 1992-1999.

Germen	Vivos	Fallecidos	Total	%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	27	34	30.08
<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativo	18	4	22	19.46
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	2	8	7.08
<i>Enterobacter cloacae</i>	5	3	8	7.08
<i>Escherichia coli</i>	2	4	6	5.31
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	2	3	2.65
<i>Acinetobacter</i> sp	2	0	2	1.77
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	2	3	2.65
<i>Staphylococcus saprophiticus</i>	2	0	2	1.77
<i>Klebsiella ozanae</i>	0	2	2	1.77
<i>Cándida albicans</i>	1	1	2	1.77
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	0	2	1.77
<i>Cándida tropicalis</i>	1	0	1	0.88
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	0	2	1.77
<i>Salmonella enteritidis</i>	1	0	1	0.88
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1	0	1	0.88
<i>Streptococcus milleri</i>	1	0	1	0.88
<i>Streptococcus</i> gpo. F	1	0	1	0.88
<i>Enterobacter agglomerans</i>	0	1	1	0.88
<i>Buckordelia cepácea</i>	0	1	1	0.88
<i>Staphylococcus conhii</i>	1	0	1	0.88
<i>Serratia marcenscens</i>	0	1	1	0.88
<i>Taphylococcus hominis</i>	1	0	1	0.88
<i>Salmonella</i> gpo. B	1	0	1	0.88
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	0	1	0.88
<i>Enterococcus faecium</i>	0	1	1	0.88
<i>Corynebacterium</i> sp	1	0	1	0.88
<i>Streptococcus</i> B	1	0	1	0.88
<i>Staphylococcus caprae</i>	2	0	2	1.77
Total	62	51	113	100

CUADRO 2. DIFERENCIAS ENTRE SOBREVIVIENTES Y FALLECIDOS SEPSIS NEONATAL, INP 1992-1999.

Variable	Vivos	Fallecidos	Valor de p
Edad al inicio (días)	11.18	5.8	< 0.001
Edad gestacional (semanas)	36.14	34.2	= 0.055
Peso al nacer (gramos)	2754	1994	= 0.001
Estancia hospitalaria (días)	18.68	12.1	=0.012

CUADRO 3. DIFERENCIAS ENTRE SOBREVIVIENTES Y FALLECIDOS SEPSIS NEONATAL, 1992-1999.

Variable*	Vivos	Fallecidos	Valor de p
Mujeres (n)	21	24	NS
Hombres (n)	35	36	NS
Intrahospitalaria (n)	7/22	15/22	< 0.005
Sepsis por Klebsiella (n)	8/35	27/35	< 0.001
Sepsis por estafilococo coagulasa negativo (n)	17/21	4/21	< 0.01

* n = número de casos.

**CUADRO 4. ETIOLOGIA DE SEPSIS NEONATAL EN
INSTITUCIONES MEXICANAS.**

Microorganismo	I N P	H I P	H I M	INPER
Klebsiella	47.16%	18.3%	13.5%	
S. coagulasa negativo	24.52%		27.5%	56%
S. aureus	9.43%	38.7%		25%
E. coli	7.54%			
Enterobacter	7.54%			
Cándida spp			3.4 %	
S. hominis				13%
S. haemolyticus				7%

INP: Estudio actual.

HIP: Hospital Infantil Privado (18)

HIM: Hospital Infantil de México (16)

INPER: Instituto Nacional de Perinatología (32)



CUADRO 5. ETIOLOGIA DE SEPSIS NEONATAL EN VARIOS
PAISES.

Microorganismo.	I N P	E.U. Atlanta (21)	Pakistán (5)	Arabia Saudita (5)	Panamá (5)
Klebsiella	47.16 %		24%	30%	23%
S.epidermidis	24.52%			31%	21%
S. aureus.	9.43%	6.4%	14%		
E. coli.	7.54%	16.5%			14%
Enterobacter	7.54%		10%		
Strep. Gpo. B		40.4%			
Strep. Viridans.		7.4%			
Pseudomonas				12 %	

INP
CENTRO DE INFORMACION
DOCUMENTACION