UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA

FACULTAD DE LA SALUD HUMANA

CARRERA DE MEDICINA HUMANA

TÍTULO

AGENTE ETIÓLOGICO DE SEPSIS NEONATAL EN EL HOSPITAL ISIDRO AYORA DE LOJA EN EL PERIODO ENERO 2015 A JUNIO 2016

TESIS PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO GENERAL

AUTORA

Annie Catherin Rubio Medina

DIRECTORA DE TESIS:

Dra. Marcia Elizabeth Mendoza Merchán, Esp.

Loja-Ecuador

2017

CERTIFICACIÓN

Dra. Marcia Elizabeth Mendoza Merchán, Esp.

DIRECTORA DE TESIS

CERTIFICA:

Que luego de haber dirigido el trabajo de investigación titulado **AGENTE ETIOLÓGICO DE SEPSIS NEONATAL EN EL HOSPITAL ISIDRO AYORA DE LOJA EN EL PERIODO ENERO 2015 A JUNIO 2016** de autoría de la Sra. Annie Catherin Rubio Medina, estudiante de la Carrera de Medicina Humana, previo a la obtención del título de MEDICA GENERAL, y por considerar que ha sido revisada en su integridad y se encuentra concluida en su totalidad, autorizo la presentación del mismo para la respectiva sustentación y defensa ante el tribunal respectivo.

Loja, 21 de febrero del 2017

Dra. Marcia Mendoza

DIRECTORA DE TESIS

AUTORÍA

Yo, **Annie Catherin Rubio Medina**, declaro ser autora del presente trabajo de tesis y eximo expresamente a la Universidad Nacional de Loja y a sus representantes jurídicos de posibles reclamos o acciones legales por el contenido de la misma.

Adicionalmente acepto y autorizo a la Universidad Nacional de Loja la publicación de mi tesis en el Repositorio Institucional - Biblioteca Virtual.

Autora: Annie Catherin Rubio Medina

Firma: .....

Pasaporte: 5875824

Fecha: Loja, 21 de Febrero del 2017

CARTA DE AUTORIZACIÓN

Yo, Annie Catherin Rubio Medina, declaro ser autora de la Tesis titulada: **AGENTE ETIOLÓGICO DE SEPSIS NEONATAL EN EL HOSPITAL ISIDRO AYORA DE LOJA EN EL PERIODO ENERO 2015 A JUNIO 2016** como requisito para Optar al Grado de **Médico General;** autorizo al Sistema Bibliotecario de la Universidad Nacional de Loja para que con fines académicos, muestre al mundo la producción intelectual de la Universidad, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera en el Repositorio Digital Institucional:

Los usuarios pueden consultar el contenido de este trabajo en el RDI, en las redes de información del País y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad.

La Universidad Nacional de Loja, no se responsabiliza por el plagio o copia de la Tesis que realice un tercero.

Para constancia de esta autorización, firma el autor en la Ciudad de Loja, a los veintiún días del mes de febrero del dos mil diecisiete.

FIRMA:.....

AUTORA: Annie Catherin Rubio Medina
PASAPORTE: 5875824
DIRECCIÓN: Sucre entre Imbabura y Quito
CORREO ELECTRÓNICO: isis1232@gmail.com

CELULAR: 0992160486

DATOS COMPLEMENTARIOS

DIRECTORA DE TESIS: Dra. Marcia Elizabeth Mendoza Merchán, Esp.

TRIBUNAL DE GRADO:

Presidente del tribunal: Dr. Ángel Vicente Ortega Gutiérrez, Mg.Sc.

Miembro del tribunal: Dra. Samaniego Luna Natasha Ivanova, Esp.

Miembro del tribunal: Dra. Remache Jaramillo Janeth Fidelina, Esp.

DEDICATORIA

El presente trabajo investigativo está dedicado a Dios, el omnipotente quien siempre me acompaña y me bendice.

A mí madre Hilda amorosa, luchadora quien estuvo junto a mí en cada paso quien me enseñó a no rendirse y que no hay límites cuando existen sueños.

A mi abuelita Amalia y mi tía Yovi que me enseñaron a perseverar, a soñar y me apoyaron incondicionalmente y me brindaron gran paciencia.

A mi hijo amado Jhael Andree quien es mi gran motivo, la fuerza que consigo cuando todo esta oscuro.

A mi hermano Gonzalo, al cual quiero inmensamente, mi gran compañero en juegos, tristezas, travesuras y aventuras.

A mí misma, pues este es el primer escalón en mi vida profesional, es el inicio a la hermosa y larga medicina humana.

AGRADECIMIENTO

Al finalizar el presente trabajo investigativo tan arduo y lleno de dificultades es inevitable que me asalte un gran sentimiento, un humano egocentrismo que concentra la mayor parte del mérito en el aporte que he hecho. Sin embargo, el análisis objetivo te muestra inmediatamente que la magnitud de ese aporte hubiese sido imposible sin la participación de personas e instituciones que han facilitado las cosas para que este trabajo llegue a un feliz término. Por ello, es para mí un verdadero placer utilizar este espacio para ser justo y consecuente con ellas, expresándoles mi sincero agradecimiento:

A DIOS, por haberme permitido culminar esta primera etapa de estudio, otorgarme sabiduría, conocimiento y capacidad para entender la gran responsabilidad, sacrificio que significa la carrera de Medicina.

A las tres mujeres geniales y maravillosas de mi hogar; mi abuela Amalia con un gran coraje, mi madre Hilda de gran amor y compresión, mi tía Yovana con inteligencia y perseverancia quienes desde mi existencia estuvieron apoyándome, guiándome, brindándome su amor, comprensión y paciencia incondicional.

A dos grandes hombres como es mi Hijo hermoso Jhael Andree que su solo ser me da aliento a seguir, es mi motor de superación, mi hermano Gonzalo quien me acompaño en esta aventura llamada medicina y que me supo apoyar en momentos muy difíciles.

A la Universidad Nacional de Loja, de manera especial al área de la salud humana, carrera de Medicina por darme la oportunidad de estudiar y ser profesional.

A mi directora de tesis, Dra. Marcia Mendoza Merchán, por su comprensión, paciencia, sabiduría y por ser mi guía durante el desarrollo de este trabajo investigativo.

Al Hospital Isidro Ayora de Loja digna institución que me permitió realizar el presente estudio investigativo.

Annie Catherin Rubio Medina

ÌNDICE

Carátula i

Certificación ii

Autoría iii

Carta de autorización iv

Dedicatoria v

Agradecimiento vi

Índice ..... vii-viii

1 TÍTULO 1

2 RESUMEN 2

SUMMARY 3

3 INTRODUCCIÓN 4

4 REVISIÓN DE LA LITERATURA 8

4.1 SEPSIS NEONTAL 8

4.1.1 Definición 8

4.1.2 Epidemiología 9

4.1.3 Clasificación 11

4.1.3.1 Sepsis Neonatal Temprana 11

4.1.3.2 Sepsis Neonatal Tardía 13

4.1.3.3 Otras Clasificaciones 14

4.1.4 Etiología 15

4.1.4.1 Agente Etiológico de Sepsis Neonatal Temprana 15

4.1.4.1.1 Estreptococo del Grupo B (GBS) 17

4.1.4.1.2 Escherichia coli 18

4.1.4.1.3 Klebsiella 19

4.1.4.1.4 Listeria monocytogenes 20

4.1.4.1.5 Otros agentes etiológicos bacterianos vistos en la sepsis de inicio temprano 21

4.1.4.2 Agente Etiológico de Sepsis Neonatal Tardía 22

4.1.4.2.1 Staphylococcus negativos de coagulasa (SCN) y Staphylococcus aureus 24

4.1.4.2.2 Otros organismos Gram negativos 25

4.1.4.2.3 Infecciones por Cándida 25

4.1.4.2.4 Virus del herpes simple (HSV) 26

4.1.5 Manifestaciones clínicas **26**
4.1.6 Diagnóstico **28**
4.1.6.1 Hemograma **30**
4.1.6.2 Hemocultivo **30**
4.1.6.3 Proteína C reactiva (PCR) **31**
4.1.6.4 Procalcitonina **33**
4.1.6.5 Interleucina 6 ..... **33**
4.1.6.6 Punción lumbar **34**
4.1.6.7 Líquido cefalorraquídeo (LCR) **35**
4.1.6.8 Aspirado traqueal **35**
4.1.6.9 Cultivos periféricos **35**
4.1.7 Tratamiento **36**
4.1.7.1 Medidas de soporte **36**
4.1.7.2 Antibioticoterapia **37**
4.1.7.2.1 Antibióticos de primera línea (ampicilina y gentamicina) **38**
4.1.7.2.2 Uso de vancomicina y oxacilina **41**
4.1.7.2.3 Uso de cefalosporinas de tercera generación 42
4.1.7.2.4 Uso de carbapenémicos **44**
4.1.7.2.5 Profilaxis antifúngica **45**
4.1.7.2.6 Tratamiento antimicótico **45**
5 Metodología **47**
6 Resultados **48**
7 Discusión **53**
8 Conclusiones **56**
9 Recomendaciones **57**
10 Bibliografía **58**
11 Anexos **62**
Anexo 1 ..... **62**
Anexo 2 ..... **63**
Anexo 3 ..... **64**
Anexo 4 ..... **65**

1. TÍTULO

AGENTE ETIOLÓGICO DE SEPSIS NEONATAL EN EL HOSPITAL ISIDRO AYORA DE LOJA EN EL PERIODO ENERO 2015 A JUNIO 2016.

2. RESUMEN

La sepsis neonatal es la situación clínica derivada de la invasión y proliferación de bacterias, virus u hongos en el torrente sanguíneo del recién nacido y que se manifiesta dentro de las primeros 28 días de vida. El presente estudio fue de tipo descriptivo, retrospectivo, incluyó 21 neonatos con diagnóstico de sepsis más hemocultivo positivo, los mismos que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. El objetivo general fue determinar el agente etiológico de Sepsis Neonatal en el Hospital General Isidro Ayora de durante el periodo enero 2015 a junio 2016. Para ello se utilizó una ficha de recolección que permitió obtener información de historias clínicas sobre las variables de estudio, encontrándose: el agente causal más frecuente de sepsis neonatal fue el Estafilococo coagulasa negativo (38.1%), seguido de Klebsiella pneumoniae (14.3%). La sepsis neonatal temprana predominó el 17%. En sepsis neonatal temprana y tardía el agente causal fue Estafilococo coagulasa negativo. Los agentes etiológicos aislados mostraron sensibilidad para amikacina en el 33% y vancomicina.

Palabras clave: Sepsis neonatal, Estafilococo coagulasa negativo, Hemocultivo.

SUMMARY

The neonatal sepsis is a clinical picture derived from the invasion and proliferation of bacteria, virus and fungi in the newborn's bloodstream, which is generally apparent within the first 28 days of life. The study presented hereby was of descriptive, retrospective. It included 21 newborns with a diagnose of sepsis plus positive hemoculture, who fulfilled the inclusion and exclusion criteria. The main objective was to determine the etiologic agent of the Neonatal Sepsis at the General Hospital "Isidro Ayora from Loja" in the period January 2015 – June 2016. A data collection form was used to get information from the clinical records. About the study variables, with the following results: the most common causative agent of neonatal sepsis were coagulase negative Staphylococcus (38.1%), followed by Klebsiella pneumoniae (14.3%). Early neonatal sepsis predominated 17%. In early and late neonatal sepsis the causative agent was coagulase negative Staphylococcus. Isolated etiologic agents showed sensitivity to amikacin in 33% and vancomycin.

Keywords: Neonatal sepsis, coagulase negative Staphylococcus, Blood culture.

3. INTRODUCCIÓN

La sepsis neonatal de origen bacteriano constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el período neonatal es causada por microorganismos que han variado a través del tiempo y a pesar de los grandes adelantos en el cuidado intensivo neonatal y el uso de antibióticos de amplio espectro, su impacto es muy grande. La vigilancia microbiológica prospectiva es fundamental para guiar el tratamiento empírico, identificar nuevos agentes, reconocer epidemias y vigilar tendencias. A su vez, los microorganismos son diferentes en diversas regiones geográficas, lo que hace necesario la vigilancia microbiológica local (Useche & Núñez, 2012).

La Sepsis constituye (25%) mortalidad neonatal en el mundo, de los 2,8 millones de muertes neonatales, se estimó 0,43 millones por sepsis y otras infecciones graves (OMS, 2013). En Chile la mortalidad por sepsis neonatal fue del 3 % en el 2000 y 3% en 2010, mientras que en Ecuador 6% en el 2000 y 5 % en el 2010 y la tasa de mortalidad neonatal por cada 1000 nacidos vivos en ambos sexos fue en 1990 de 19% y en el 2011 en 10% (OMS, 2013). En Ecuador la mortalidad total de neonatos fue de 1.858 casos, la tasa de mortalidad por sepsis neonatal por cada 1000 nacidos vivos en ambos sexos fue de 0.88 que constituyo 6,63% la segunda causa de muerte neonatal y en la provincia de Loja se reportó 35 casos de muerte neonatal (INEC, 2011). Es por ello que la sepsis bacteriana del recién nacido constituyo la quinta causa de morbilidad infantil en el año 2012 con un número de ingresos de 4.042 que constituye el 5.1%. Mientras que en el año 2013 hubo 4425 ingresos constituyendo el 5.74 %(INEC, 2013).

La sepsis neonatal temprana (SNTe) es la segunda causa de muerte en la primer semana de vida; la epidemiología difiere en países desarrollados y en vías de desarrollo. Los recién

nacidos (RN) presentan mayor riesgo de infecciones debido, entre otras condiciones, a su inmadurez inmunológica. Se ha observado que los pacientes más afectados por SNTe son los RN prematuros o de muy bajo peso al nacimiento, principalmente los que son expuestos a infecciones maternas o con disrupción de las membranas amnióticas. *Streptococcus agalactiae* es el principal microorganismo aislado en estas infecciones; sin embargo, en países en vías de desarrollo las bacterias predominantes son enterobacterias (Oswaldo, Lona, & Quiles, 2015). Así la sepsis neonatal temprana nivel mundial, se ha señalado que las bacterias más comúnmente aisladas son Streptococcus agalactiae (streptococo β-hemolítico del grupo B; SGB), Escherichia coli, Enterococcus sp., Staphylococcus aureus, S. epidermis, Ureaplasma urealyticum y Listeria monocytogenes (Flores & Maida, 2009).

En Estados Unidos, en la década del 70, predomino el estreptococo del grupo B (SBG) y a partir de la década del 90, predominaron los Gram negativos como Escherichia coli. En los países en vías de desarrollo, se considera que alrededor del 60% de los casos de sepsis neonatal temprana se debe a Gram negativos, aunque se reporta aislamiento de Gram positivos como SBG y Listeria monocytogenes sin olvidar a los hongos como la Cándida albicans (Sola, 2011).

Los patógenos que ocasionan la sepsis neonatal tardía son Gram positivas origina el 83% de las infecciones sistémicas tardías. De estos el más frecuente aislado es el Estafilococo epidermidis seguido de Estafilococo aureus y algunos gram negativos como Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa y algunas especies de Enterobacter y de hongos Candida. La infección es la causa principal de mortalidad en 18,6% de los neonatos internados en los que Klebsiella pneumoniae es la aislado más frecuente bacteriana (32,5%), seguido por Estafilococo aureus (13,6%). (Sola, 2011). Pero otros estudios la sepsis

neonatal tardía de mortalidad oscila entre 10 y 15%; los aislamientos de bacterias Gram-negativas (Pseudomonas spp.), bacterias Gram-positivos (Staphilococcus epidermis, S. aureus) y hongos (Candida spp.) son los más frecuentes (Flores & Maida, 2009). En noviembre 2010 a enero 2011, en el Hospital Isidro Ayora de Loja se produjo el deceso de 26 neonatos por complicaciones y contaminación, en este periodo en mención esta casa de salud experimento un aumento de morbimortalidad con diagnóstico de sepsis y enterocolitis, identificándose bacterias como: Enterobacter aerogenes y estafilococo coagulasa negativa. (Aponte, 2014).

El recién nacido es más vulnerable al riesgo de sepsis neonatal a consecuencia de la exposición a microorganismos de los genitales maternos durante el parto, prematurez, etc. prevalecen los microorganismos Gram positivos como causa, en su mayoría son residentes normales de la piel, por lo que la colonización es importante al final de la primera semana; además se vuelven resistentes por el uso de antibióticos de amplio espectro, y son capaces de elaborar factores de adherencia que les permiten fijarse a superficies de catéteres, derivaciones y prótesis, para formar *biofilm*, y una vez adheridos, quedan cubiertos por una capa protectora de limo que inhibe la fagocitosis y la actividad antimicrobiana (Rodríguez, Álvarez, & Adonis, 2016).

En las últimas décadas se han reportado cambios en el comportamiento epidemiológico de los principales gérmenes aislados y su perfil de susceptibilidad, por lo que es necesario se realicen estudios periódicos repercutirán en una mejor calidad en la atención neonatal, un uso racional de los principales antibióticos, y una disminución en las tasas de morbimortalidad (Calderón & Lozano, 2013). Es así que la presente investigación fue de tipo descriptivo, retrospectivo, tuvo como objetivo general determinar el agente etiológico

de sepsis neonatal en el hospital Isidro Ayora de Loja en el periodo enero 2015 a junio 2016, en tanto que los objetivos específicos fueron Señalar el tipo de sepsis neonatal en el servicio de neonatología del hospital Isidro Ayora de Loja, Determinar el agente causal en los diferentes tipos de sepsis neonatal, Conocer la sensibilidad antibiótica de los agentes etiológicos de sepsis neonatal encontrados. Me propuse realizar esta investigación, puesto que el tema planteado es de actualidad, necesario y factible de realizar, con el fin de conocer la flora prevalente en esta unidad, obtener estadísticas reales locales, conocer la tendencia, aportar información que evite generación de bacterias con resistencia a un amplio espectro antibiótico y se logre el uso racional de los medicamentos., contribuir en la planificación, de recursos técnicos, materiales, económicos.

El estudio investigativo se realizó en el área de estadística del Hospital Isidro Ayora, el universo de estudio contó con 71 recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal, la muestra fue de 21 neonatos con sepsis más hemocultivo positivo, la información se tomó de las historias clínicas y fueron reportados en una ficha de recolección de datos, obteniéndose que el agente etológico de sepsis neonatal fue el estafilococo coagulasa negativo, la sepsis neonatal temprana predominó. En sepsis neonatal temprana y tardía tuvieron como agente causal al Estafilococo coagulasa negativo. Los agentes etiológicos aislados mostraron sensibilidad para amikacina en el 33% y vancomicina. Al término de esta investigación, se proponen las siguientes recomendaciones al Ministerio de Salud pública del Ecuador debe continuar con la capacitación sobre las normas de bioseguridad dirigidas y aplicación de la norma de Cuidado Obstétrico y Neonatal Esencial (CONE) en diferentes hospitales del país. Al personal del hospital Isidro Ayora de Loja, debe realizar talleres y/o difusión de información con respecto a los normas de bioseguridad, especialmente en los servicios de Neonatología y Ginecobstetricia.

4. REVISION DE LITERATURA

4.1.SEPSIS NEONATAL

4.1.1. DEFINICIÓN

La sepsis neonatal se define como un cuadro clínico caracterizado por la presencia de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) o fetal (SRIF) con la manifestación de dos o más signos de los que se enumeran a continuación, entre los que debe encontrarse fiebre y/o alteración del conteo leucocitario (Gaitán & Camacho, 2014).

1. Taquipnea (FR > 60), retracción, desaturación o quejido. Frecuencia respiratoria > 2 DS para la edad o requerimiento de soporte ventilatorio.
2. Taquicardia: frecuencia cardíaca > 2 DS para la edad sostenida por ½ a 4 horas. Bradicardia: frecuencia cardíaca < 2 DS para la edad. Descartando otras causas.
3. Inestabilidad térmica (< 36 o > 37,9°).
4. Llenado capilar > 3 segundos.
5. Conteo de leucocitos < 4.000 o > 34.000. O variación < o > al 20% para la edad. O índice I/T > 0,20.
6. Proteína C reactiva (PCR) positiva. Asociado a un conjunto de signos y síntomas de infección, y al aislamiento (idealmente) en sangre de un patógeno causal, que ocurre en el primer mes de vida (infección presunta o comprobada).

Según las guías de práctica clínica del Ecuador la sepsis neonatal es la "***situación clínica derivada de la invasión y proliferación de bacterias, virus y hongos en el torrente sanguíneo del recién nacido (RN) y que se manifiesta dentro de las primeros 28 días de vida, si bien actualmente se tiende a incluir las sepsis diagnosticadas después de esta edad, en RN de muy bajo peso (RNMBP). El***

hemocultivo positivo confirma la sepsis, y cuando el hemocultivo es negativo, la condición se considera como sepsis clínica" (MSP, 2015).

Sospecha clínica de infección: definida como deterioro de variables clínicas: inestabilidad térmica, frecuencia cardíaca mayor de 180 o menor de 100, frecuencia respiratoria mayor de 60 más quejido, retracción o desaturación, intolerancia digestiva o compromiso del estado neurológico; o alteración en las variables hemodinámicas: tensión arterial 2 DS por debajo de lo normal para la edad y llenado capilar de más de tres segundos (MSP, 2015).

4.1.2. EPIDEMIOLOGIA

La Sepsis constituye (25%) mortalidad neonatal en el mundo. De los 2,8 millones de muertes neonatales, se estimó 0,43 millones por sepsis y otras infecciones graves, Se calcula que la incidencia de sepsis neonatal es de 2 a 3 por cada 1000 nacidos vivos, con un rango de 1 a 10 por cada 1000 RN. En los países del tercer mundo esta cifra puede alcanzar hasta 21 por 1000 RN, y los de muy bajo peso (>1500g) puede llegar hasta 300 por cada 1000 RN vivos (OMS, 2013).

"En tanto países en vías de desarrollo, la "sepsis neonatal es responsable del 30 a 50% del total de muertes neonatales. En Estados Unidos, la tasa de infección neonatal es de 1 a 5/1.000 nacidos vivos, en países en vías de desarrollo de 1 a 8/1.000 nacidos vivos" (Sola, 2011).

En Chile la mortalidad por sepsis neonatal fue del 3 % en el 2000 y 3% en 2010, mientras que en Ecuador 6% en el 2000 y 5 % en el 2010 y la tasa de mortalidad

neonatal por cada 1000 nacidos vivos en ambos sexos fue en 1990 de 19% y en el 2011 en 10% (OMS, 2013).

En Ecuador la mortalidad total de neonatos fue de 1.858 casos, la tasa de mortalidad por sepsis neonatal por cada 1000 nacidos vivos en ambos sexos fue de 0.88 que constituyo 6,63% la segunda causa de muerte neonatal y en la provincia de Loja se reportó 35 casos de muerte neonatal (INEC, 2011). Es por ello que la sepsis bacteriana del recién nacido constituyo la quinta causa de morbilidad infantil en el año 2012 con un número de ingresos de 4.042 que constituye el 5.1%. Mientras que en el año 2013 hubo 4425 ingresos constituyendo el 5.74 %(INEC, 2013).

Mortalidad de sepsis neonatal temprana es del 10% – 30 % mientras que la mortalidad de sepsis neonatal tardía es del 10% - 15%, Si se presenta en las primeras 24 horas, se denomina sepsis de inicio muy temprano y se asocia con alta mortalidad y rara vez se presenta con meningitis (MSP, 2015) .

A nivel nacional en Cuenca se realizó un estudio en el Hospital Vicente Corral Moscoso donde se determinó que la prevalencia de sepsis neonatal correspondió al 11,5 % de los neonatos hospitalizados, siendo 3% sepsis temprana y 8,5% sepsis tardía (Vera, 2012).

En Guayaquil se produjeron decesos neonatales atribuida a infecciones, Precisamente la bacteria Serratia Marcenscens fue la que produjo el deceso de 6 de los 11 neonatos en el Hospital Francisco de Ycaza Bustamante, en tanto la bacteria

Enterobacter mató a 5 de los 19 neonatos que murieron entre diciembre de 2010 y enero de este año en el Hospital Isidro Ayora de Loja (DIARIO LA HORA , 2011).

El dato más significativo de la muerte de neonatos se hizo público en el último informe de la Dirección Provincial de Salud de Loja. Allí se reveló la muerte de 304 bebés en el Área de Neonatos entre el 2006 y el 2010. En el 2010 fallecieron 72 neonatos y en lo que va de 2011 se registran 19 por sepsis neonatal y enterocolitis. (DIARIO LA HORA , 2011).

En un estudio de investigación de tipo descriptivo, analítico y cuantitativo de corte transversal concluyo que la sepsis neonatal es una de las patológicas frecuentes encontradas en el servicio de neonatología del Hospital Isidro Ayora de Loja con 46 casos que presentaron sepsis de 191 neonatos (Aponte, 2014).

4.1.3. CLASIFICACIÓN

4.1.3.1. Sepsis Neonatal Temprana

Según la sociedad colombiana de pediatría se refiere a la sepsis neonatal de aparición temprana (SNTe) se ha definido de forma variable con base en dos características principales:

1. La edad de inicio: con bacteriemia o meningitis bacterianas que ocurren en las primeras 72 horas de vida; otros autores aumentan el tiempo de presentación a 7 días en recién nacidos a término que se encuentren en casa.

2. Presencia de patógenos bacterianos transmitidos verticalmente de la madre al bebé antes o durante el parto (Gaitán & Camacho, 2014).

En otras definiciones es la que ocurre en las primeras 72 horas de vida, refleja trasmisión vertical (Por ejemplo, la infección por Streptococcus agalactiae o del grupo B). Se producen como consecuencia de la colonización del feto, antes (vía ascendente) o durante el parto, por gérmenes procedentes del tracto genital materno, siendo por tanto la presencia de gérmenes patógenos en el canal genital de la gestante el principal factor de riesgo relacionado con estas infecciones. Esta colonización genital materna está también relacionada con la aparición de rotura prematura de membranas amnióticas, corioamnionitis y parto prematuro. En mujeres gestantes la detección de gérmenes patógenos en vagina tiene una prevalencia variable que oscila entre el 10-30% en Estados Unidos y el 10-18% en España, y la mejor manera de predecir el estado de colonización vaginal en el momento del parto es el análisis del exudado vagino- rectal en las 5 semanas previas al mismo (entre las 35-37 semanas de gestación) (AEP, 2008).

Si bien actualmente se tiende a incluir las sepsis diagnosticadas después de esta edad, en recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP). Los microorganismos patógenos inicialmente contaminan la piel y/o mucosas del recién nacido (RN) llegando al torrente circulatorio tras atravesar esta barrera cutáneo-mucosa, siendo la inmadurez de las defensas del neonato, sobre todo si es un RNMBP, el principal factor de riesgo que predispone al desarrollo de la infección (Patiño, 2007).

Un estudio reciente realizado por la Eunice Kennedy Schriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Neonatal Research Network (NRN) estimó la incidencia global de la Sepsis neonatal temprana neonatos

prematuros de muy bajo peso al nacer es de 0,98 casos por cada 1.000 nacidos vivos, con tasas crecientes en neonatos prematuros. Los estudios con estratificación de la carga de la enfermedad por edad gestacional y raza han demostrado que los neonatos prematuros negros tienen una incidencia significativamente mayor de sepsis neonatal que el resto La población, lo que representa 5,14 casos / 1000 nacimientos con una tasa de letalidad de 24,4% .4 (Camacho, Spearman, & Stoll, 2013).

4.1.3.2. Sepsis Neonatal Tardía

La sepsis de aparición tardía (SNTa) se presenta después de las 72 horas y hasta los 30 días de vida, sin embargo, algunas características propias del neonato (edad gestacional corregida, patógeno causal, entre otras) pueden extender esta definición hasta los 90 días de vida, destacando que esta patología es causada por patógenos adquiridos de manera vertical u horizontal (de la comunidad o intrahospitalaria por ejemplo, la infección de vías urinarias nosocomiales). Algunos autores han considerado otros puntos de corte para el inicio de sepsis tardía, tales como las 48 horas o 1 semana de vida (Zea, Turin, & Ochoa, 2014).

Países en vías de desarrollo, es infrecuente encontrar *Streptococcus* del grupo B como causa de sepsis neonatal; en estos países predominan las infecciones por Gram negativos. El aumento de la supervivencia de los recién nacidos prematuros de bajo peso al nacer, en particular aquellos que son los de muy bajo peso al nacer, con necesidad de hospitalización prolongada y el uso de procedimientos y dispositivos invasivos, especialmente los catéteres intravasculares a largo plazo,

da lugar a un riesgo continuo de infección. La aparición tardía La sepsis es causada en gran medida por organismos adquiridos del medio ambiente después del nacimiento. La siguiente sección revisa los organismos más comunes asociados con el inicio tardío (Camacho, Spearman, & Stoll, 2013).

La incidencia y la mortalidad son más altas en los recién nacidos con peso bajo y muy bajo al nacer ; 26 por 1.000 nacidos vivos en < 1.000 g y 8 por 1.000 nacidos vivos con peso entre 1.000 y 1.500 g (Gaitán & Camacho, 2014). Pues estos datos se deben al desarrollo del sistema inmune implica una serie de cambios que se producen durante los primeros años de vida. Los neonatos, especialmente los recién nacidos prematuros, están relativamente inmunocomprometidos debido a la inmadurez del sistema inmune, así como a la disminución del paso placentario de los anticuerpos maternos. Aquí destacamos algunos de los componentes del sistema inmunológico neonatal que son inmaduros y contribuyen a una mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas, fúngicas y virales graves (Camacho, Spearman, & Stoll, 2013).

4.1.3.3. Otras Clasificaciones

Los episodios en los que hay signos clínicos de infección y un hemocultivo positivo son catalogados como ***sepsis confirmada***. Aquellos casos en los que no se logra aislar un patógeno pero existe una sepsis clínica son clasificados de acuerdo a las variables de laboratorio. Si el paciente tiene al menos 2 resultados de laboratorio alterados se considera una ***sepsis probable***, indicando una alta sospecha de sepsis y que posiblemente la falta de aislamiento del germen se debe la baja sensibilidad del hemocultivo. Si el paciente no cumple los criterios

anteriores pero tiene un resultado de proteína C reactiva (PCR) mayor a 10mg/dl se clasifica como una ***sepsis posible***, indicando un menor grado de certeza, es decir que hay una incertidumbre en el diagnóstico, sin embargo este tampoco puede ser descartado. Cualquier episodio que no cumpla estos criterios es considerado como sepsis descartada (Zea, Turin, & Ochoa, 2014).

4.1.4. ETIOLOGÍA

En los países del tercer mundo es causada principalmente por microorganismos Gram negativos (Klebsiella, Escherichia coli, Pseudomonas y Salmonella), seguido de organismos Gram positivos (Streptococcus agalactiae del grupo B, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis o coagulasa negativos, Streptococcus pneumoniae y Streptococcus pyogenes) (Coronell & Pérez, 2009).

4.1.4.1. Agente Etiológico de Sepsis Neonatal Temprana

El origen etiológico de la sepsis neonatal temprana dependerá de factores como la presencia en la madre de membranas ovulares íntegras o rotas; cuando hay membranas ovulares íntegras se sospecha principalmente de infección por: Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Fusobacterium spp, Gardnerella spp, Bacterioides spp, Peptostreptococcus spp, Neisseria gonorrhoeae, Clamydia trachomatis. Cuando hay ruptura de membranas ovulares los organismos relacionados son el Estreptococo beta hemolítico del grupo B (EGB) o el Streptococcus agalactiae y los Gram negativos entéricos, que son los que con mayor frecuencia se aíslan en el recto y vagina materna al final de la gestación (Coronell & Pérez, 2009).

La exposición a Streptococcus agalactiae durante el nacimiento es común, lo que da como resultado la colonización de 1 de cada 10 recién nacidos. Generalmente es adquirido durante el trabajo de parto, es raro observarlo en neonatos nacidos por vía cesárea con membranas integras. Los factores de riesgo para su aparición son recién nacidos pretérmino, hijos de madres con antecedentes de sepsis neonatal en embarazos anteriores, infección de vías urinarias en el embarazo actual por S. agalactiae, ruptura prematura de membranas mayor de 18 horas, fiebre intraparto. Se asocia a una mortalidad entre 5 y 20% (Coronell & Pérez, 2009).

Otra forma de presentación está relacionada con la colonización de la piel y las membranas mucosas por patógenos involucrados en la corioamnionitis, que pueden manifestarse clínicamente después del nacimiento, cuando las barreras pierden su integridad. El estafilococo aureus es una causa importante de sepsis en el periodo neonatal (8-22%) debido a su capacidad para invadir la piel y el sistema musculoesquelético, La principal fuente de contaminación son las manos de los trabajadores de la salud en las unidades de cuidados intensivos (Gaitán & Camacho, 2014).

Cerca de la mitad de infecciones tempranas en los países subdesarrollados son debidas a Klebsiella, Pseudomonas y Acinetobacter spp, los cuales colonizan objetos inanimados como: envases de medicamentos, jabones líquidos y antisépticos dentro de las UCIN. Dentro de los factores que provocan esta alta incidencia se encuentra el uso de dispositivos invasivos como catéteres centrales,

bajo peso al nacer, prematurez, estancia hospitalaria prolongada (Coronell & Pérez, 2009).

"Sin embargo esos agentes varían de acuerdo al área geográfica, en cada hospital y con el correr del tiempo. En Estados Unidos se encuentra el estreptococo del grupo B (SGB) y partir de la década de los noventa predomino los Gram negativos como Escherichia coli. En países en vías de desarrollo se caracterizan los Gram negativos aunque se han reportado aislamientos de Gram positivos como SGB y Listeria monocytogenes, sin olvidar a los hongos como la Candida albicans" (Sola, 2011).

4.1.4.1.1. Estreptococo del Grupo B (GBS)

A pesar del uso generalizado de profilaxis antibiótica intraparto para prevenir la transmisión vertical de la enfermedad invasiva de GBS, existen oportunidades perdidas de prevención y el GBS sigue siendo el organismo más común asociado con una sepsis neonatal temprana en los Estados Unidos. Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), las tasas de inicio temprano de enfermedad invasiva por GBS han disminuido en un 80% desde que la CDC se publicó por primera vez directrices de prevención. GBS son bacterias encapsuladas Gram-positivas para las cuales se han identificado 10 serotipos diferentes; Con cepas del serotipo III responsables de la mayoría de la enfermedad (54%) (Camacho, Spearman, & Stoll, 2013).

El GBS coloniza comúnmente el tracto gastrointestinal y genital con tasas de hasta el 20% en la población adulta. La transmisión se produce al final del

embarazo o durante el trabajo de parto y parto, y la probabilidad de enfermedad así como la gravedad se ha asociado con la densidad del transporte recto vaginal.

Entre los recién nacidos infectados, las manifestaciones clínicas se desarrollan muy temprano después del parto y la mayoría de los niños presentarán signos de dificultad respiratoria e inestabilidad cardiovascular. Los lactantes con GBS de inicio temprano tienen un mayor riesgo de meningitis. Se espera un deterioro rápido del estado clínico a menos que se inicie un tratamiento rápido con antibióticos. El riesgo de muerte está inversamente relacionado con la edad gestacional, con una mortalidad del 20-30% entre los recién nacidos infectados de menos de 33 semanas de gestación, en comparación con una mortalidad del 2 al 3% en lactantes a término (Camacho, Spearman, & Stoll, 2013).

4.1.4.1.2. Escherichia coli

Escherichia coli, una varilla Gram negativa que normalmente coloniza los tractos urogenital y gastrointestinal maternos, es considerada la segunda causa más común de sepsis neonatal en lactantes a término y la causa más frecuente en neonatos de muy bajo peso con tasas de 5,09 por 1000 nacidos vivos. Segundo patógeno más común de sepsis temprana, involucra un 81% del total de sepsis, y un 24% de la misma en recién nacidos pretérmino. La estructura antigénica de E. coli está representada por múltiples antígenos (O), (K) y (H) que, en combinación, explican la diversidad genética de las bacterias. Las cepas con el antígeno K1 se han asociado con el desarrollo de

sepsis neonatal y meningitis, así como con un mayor riesgo de mortalidad en comparación con las cepas K1 negativas. Algunos estudios sugieren una presentación más agresiva para los lactantes infectados con E. coli, con un mayor riesgo de trombocitopenia y muerte en los primeros días de vida (Camacho, Spearman, & Stoll, 2013).

4.1.4.1.3. Klebsiella

Es el patógeno más común aislado en ciertas localidades de España y Latinoamérica en varias revisiones sistemáticas se ha analizado una prevalencia de 16-28% del total de hemocultivos positivos con una incidencia de 4.1 a 6.3% aproximadamente de cada 1000 nacidos vivos. Posee una tasa de mortalidad entre el 18-68%. Klebsiella es el organismo más común que es casi resistencia a los antibióticos de primera línea. La resistencia a los aislamientos Gram negativos y Gram positivos entre los antibióticos de primera línea e incluso con cefotaxima está emergiendo y es una preocupación importante en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

Las características clínicas de la sepsis neonatal de Klebsiella pneumoniae y el patrón de sensibilidad a antibióticos de las cepa sus resultados fueron, las presentaciones clínicas fueron no específicas, incluyendo fiebre o hipotermia, taquipnea, apnea e intolerancia a la alimentación. El nivel de proteína C reactiva (CRP) aumentó en el 95% de los casos. La mortalidad fue del 21%. En neonatos con sepsis de inicio temprano, las cepas de Klebsiella pneumoniae fueron sensibles a amoxicilina / ácido clavulánico, piperacilina / tazobactam, cefoxitina, imipenem, cefoperazona / y sulbactam. En recién

nacidos con sepsis de inicio tardío, los antibióticos sensibles de cepas Klebsiella pneumoniae fueron menos, incluyendo cefoxitina, piperacilina / tazobactam e imipenem. Las cepas de Klebsiella pneumoniae no eran sensibles a penicilinas y cefalosporinas en neonatos con sepsis de inicio temprano o sepsis tardía. Las cepas productoras de β-lactamasas de amplio espectro (ESBLs) se encontraron en el 92% de los casos. Los neonatos con sepsis de inicio tardío presentaron una mayor prevalencia de cepas productoras de ESBL que aquellas con sepsis de inicio temprano (100% vs 70%, P <0,05) (Mai, Zhu, Chen, He, & Lin, 2010).

4.1.4.1.4. Listeria monocytogenes

Listeria es una bacteria anaeróbica, Gram-positiva facultativa que se encuentra en el suelo, vegetación en descomposición, flora fecal y alimentos crudos no procesados. Los factores de virulencia múltiples permiten que la listeria escape del sistema inmune, incluyendo la listeriolisina que ayuda al organismo a evitar el estrés oxidativo de los fagolisosomas, permitiendo la replicación intracelular. Las proteínas Listeria ActA, fosfolipasa C y lecitinasa permiten la polimerización de la actina y la lisis de las membranas phagosomal, permitiendo la transmisión de célula a célula. Las mujeres embarazadas tienen un riesgo 17% mayor de infección por listeria que las mujeres no embarazadas, y la infección se ha asociado con abortos espontáneos, así como los nacidos muertos. Las infecciones neonatales tempranas tienen una presentación clínica similar a las infecciones por GBS, con dificultad respiratoria, sepsis y meningitis. Se debe aumentar la sospecha de septicemia por listeria en los recién nacidos enfermos de madres que han

consumido leche cruda, quesos no pasteurizados u otros productos alimenticios no procesados que han sido contaminados con el organismo (Camacho, Spearman, & Stoll, 2013).

4.1.4.1.5. Otros agentes etiológicos bacterianos vistos en la sepsis de inicio temprano

Otros patógenos menos comunes pero importantes asociados con la sepsis de inicio temprano incluyen otros estreptococos (S. pyogenes, estreptococos del grupo viridans, S. pneumoniae), enterococos, estafilococos y Haemophilus influenzae no tipificable. Streptococcus pyogenes fue una vez el organismo predominante responsable de la sepsis neonatal. Aunque la incidencia global ha disminuido significativamente, los casos graves de estreptococos del grupo A en sepsis temprana continúan siendo reportados. Una revisión reciente de la literatura identificó 38 casos de estreptococos del grupo A (24 con sepsis de inicio temprano). Los estreptococos de Pneumococcus, los grupos C y G, así como la presentación clínica de estreptococos viridans, son muy similares a la infección por GBS y la transmisión parece ser secundaria a la colonización bacteriana del tracto genital materno. La presencia del enterococo de inicio temprano suele ser leve en comparación con la sepsis tardía y se caracteriza por una enfermedad respiratoria leve o diarrea sin una infección focal. Aunque Haemophilus influenzae no tipificable frecuentemente coloniza el tracto genital materno, la infección neonatal es relativamente rara, pero con altas tasas de mortalidad especialmente en neonatos prematuros. Herschckowitz informó un grupo de 9 casos con 3 muertes; Similares altas tasas de mortalidad se informó en una serie de Takala

(Camacho, Spearman, & Stoll, 2013).

4.1.4.2. Agente Etiológico de Sepsis Neonatal Tardía.

Los microorganismos que ocasionan la sepsis neonatal tardía (SNTa) pueden provenir de la madre o de aquellas bacterias que colonizan los catéteres, las heridas quirúrgicas, los circuitos del ventilador o la cánula endotraqueales, bajo peso al nacer (< 100gr), nutrición parenteral con lípido, entre ellos tenemos las Gram positivas que originan un 83% de las infecciones (Sola, 2011). De estos el más frecuentemente aislado es el Estafilococo epidermidis o coagulasa negativo, seguido por el Estafilococo aureus y algunos gram negativos como la Klebsiella pneumoniae. En estado más tardío como Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa y algunas especies como Enterobacter, Acinetobacter y de hongos como la Candida con un perfil de susceptibilidad diferente de los gérmenes aislados en la comunidad (Coronell & Pérez, 2009).

Cabe resaltar que la SNTa ocasionado por Estafilococo epidermidis o coagulasa negativo, se confirma al 100% cuando se aísla por lo menos en dos hemocultivos tomados de forma simultánea y en dos sitios diferentes. Los Staphylococcus coagulasa-negativos, gérmenes comensales de la piel, provocan cerca de 50% de los casos de sepsis neonatal tardía (Sola, 2011).

Respecto al predominio los agentes causales, por orden de frecuencia, fueron: Staphylococcus coagulasa negativa, 47.4% (104 casos); Candida sp., 11.9% (23 casos); Staphylococcus aureus, 6.8% (13 casos); Klebsiella pneumoniae, 6.3% (12 casos); Enterobacter cloacae, 5.7% (11 casos); Pseudomonas sp., 5.7 (11

casos) y Enterococcus faecalis, 4,7% (nueve casos). En esta presentación, se observó que la frecuencia de algunos de los aislamientos incrementó durante el segundo lapso como en el caso de Staphylococcus aureus, que aumentó de 4.6% a 9.6%; Pseudomonas sp., de 4.6% a 7.8%; y Enterococcus faecalis de 2.8% a 7.2% (Saltigeral, Valenzuela, & At., 2007).

En Ecuador en un estudio se determinó que el microrganismo frecuente fue el Estafilococo coagulasa negativo con un 66%, seguido de Eschechiria coli con un 20%, y posteriormente Klebsiella pneumoniae, Pseudomona aeruginosa y Estafilococo Aureus 5% cada uno. (Cordova & Webster, 2012).

Las tasas de septicemia tardía son más frecuentes en los recién nacidos prematuros de bajo peso al nacer. Los estudios de Eunice Kennedy Schriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Neonatal Research Network (NRN) informan que el 21% de los recién nacidos de muy bajo peso <1500 g, desarrolló 1 o más episodios con hemocultivo positivo que confirmó sepsis tardía, Con tasas inversamente relacionadas con la edad gestacional (58% a las 22 semanas de gestación y 20% a las 28 semanas de gestación). La profilaxis antibiótica intraparto no ha tenido un impacto en las tasas de sepsis tardía. Los recién nacidos prematuros de muy bajo peso están en especial riesgo de septicemia tardía, en parte debido a la hospitalización prolongada y el uso prolongado de catéteres permanentes, tubos endotraqueales y otros procedimientos invasivos. Varios estudios han documentado tasas de sepsis tardía desde 1.87 - 5.42, con tasas decrecientes a medida que aumenta el peso al nacer. Los estafilococos coagulasa negativos han surgido como los

patógenos más comúnmente aislados entre los recién nacidos de muy bajo peso al nacer con sepsis tardía (Camacho, Spearman, & Stoll, 2013).

4.1.4.2.1. Staphylococcus negativos de coagulasa (SCN) y Staphylococcus aureus

Los estafilococos negativos para la coagulasa han surgido como el patógeno aislado más comúnmente aislado entre los recién nacido de muy bajo peso (RNMBP) con sepsis de inicio tardío y se asocian a un 22-55% de sepsis tardía entre RNMBP. Staphylococcus aureus se asocia con 4-8%, el staphylococcus comúnmente coloniza la piel humana y las membranas mucosas y es capaz de adherirse a las superficies de plástico con la posterior formación de biofilms. Estos biofilms protegen a las bacterias de la penetración de antibióticos y pueden producir sustancias que les ayudarán a evadir el sistema inmunológico. Aunque las infecciones por Staphylococcus negativos por coagulasa son usualmente secundarias a Staphylococcus epidermidis, también se han descrito otras cepas como S. capitis, S. haemolyticus y S. hominis.

El Staphylococcus aureus resistente a la meticilina (SARM) se ha aislado en el 28% de las infecciones estafilocócicas en recién nacidos prematuros, sin diferencias significativas en términos de morbilidad, mortalidad y duración de la estancia hospitalaria entre el (SARM) y los organismos susceptibles a la meticilina en. En general, el 25% de los neonatos infectados con Staphylococcus aureus resistente a la meticilina mueren, sin diferencias significativas en las tasas de mortalidad entre los lactantes infectados con SARM o Staphylococcus aureus sensibles a la meticilina (Camacho,

Spearman, & Stoll, 2013).

4.1.4.2.2. Otros organismos Gram negativos

Los organismos Gram negativos están asociados con aproximadamente a un tercio de los casos de Sepsis tardía, es decir el 40-69% de las muertes debidas a sepsis en este grupo de edad. Los organismos Gram-negativos más comunes aislados incluyen E. Coli, Klebsiella, Pseudomonas, Enterobacter, Citrobacter Y Serratia. En algunos casos la serie Klebsiella es reconocida como el agente gramnegativo más común asociado con la sepsis tardía, que oscila entre el 20-31% de los casos. Las infecciones debidas a Pseudomonas se han asociado con la mortalidad más alta. Citrobacter se asocia únicamente con abscesos cerebrales, pero la diseminación puede ocurrir a otros órganos. Su capacidad para sobrevivir intracelularmente se ha relacionado con la capacidad de crear infecciones y abscesos crónicos del Sistema Nervioso Central (Camacho, Spearman, & Stoll, 2013).

4.1.4.2.3. Infecciones por Cándida

Las infecciones debidas a las especies de Cándida son la tercera causa principal de Sepsis de inicio tardío en los prematuros. Los factores de riesgo de infección incluyen bajo peso al nacer, uso de antibióticos de amplio espectro, sexo masculino y falta de alimentación enteral. C. albicans y C. parapsilosis son las especies más comúnmente asociadas con la enfermedad en neonatos. Los resultados deficientes, incluyendo tasas de mortalidad más altas y deterioro del desarrollo neurológico, se han asociado con la capacidad de los organismos para expresar rasgos de virulencia tales como factores de

adherencia y sustancias citotóxicas. Cándida crece fácilmente en medios de cultivo de sangre, pero su aislamiento puede requerir mayores volúmenes de sangre que normalmente se obtienen en recién nacidos y, por lo tanto, pueden ser necesarios múltiples cultivos para documentar la infección y el aclaramiento. Entre los que tienen una cultura de Factor Estimulante de Colonia positiva, hasta un 50% tendrán un cultivo de sangre negativo; La discordancia de la sangre y las culturas de factores estimulantes de Colonia subraya la necesidad de una punción lumbar. También se recomienda la pronta eliminación de los catéteres contaminados basado en la capacidad de las especies de Candida para crear biofilms, de esa manera se obtuvieron mejores tasas de supervivencia y resultados del desarrollo neurológico en los pacientes que tubieron eliminación temprana y el despeje de la infección (Camacho, Spearman, & Stoll, 2013).

4.1.4.2.4. Virus del herpes simple (HSV)

El HSV es una causa potencialmente devastadora de infección neonatal tardía. El HSV debe incluirse en el diagnóstico diferencial y la estrategia de tratamiento de los recién nacidos que presentan signos y síntomas de sepsis, especialmente después de los primeros días de vida. Para una discusión detallada sobre la infección neonatal por el virus del herpes simple (Camacho, Spearman, & Stoll, 2013).

4.1.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La observación y vigilancia clínicas hacen parte de los pilares fundamentales en el enfoque y manejo de los recién nacidos con riesgo de sepsis; la gran mayoría de los

síntomas (90%) se presenta en las primeras 48 horas, el 85% en las primeras 24. "***Los síntomas y signos son inespecíficos, y requieren de un alto índice de sospecha y una vigilancia estricta, que permita asociar esos hallazgos clínicos con los antecedentes previamente analizados, para poder tomar una decisión adecuada y oportuna, encaminada bien sea al inicio de terapia antibiótica o no, dado que ambas decisiones involucran comorbilidades asociadas" (AEP, 2008)***.

Las manifestaciones clínicas de la sepsis neonatal pueden ser muy variadas y por ello muy inespecíficas, siendo compatibles con múltiples entidades morbosas frecuentes en el periodo neonatal. En la cuadro N° 1 manifestaciones clínicas de la sepsis neonatal:

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

CUADRO N° 1
DIAGNÓSTICO CLÍNICO
SEPSIS DE INICIO TEMPRANO
Su identificación clínica es difícil; puede presentarse de una manera muy diversa y con sintomatología similar a otras enfermedades. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son:
1. Clínica inicial: a. Mala evolución b. Mala regulación de la temperatura (fiebre/hipotermia) c. Dificultad y mala tolerancia a la alimentación d. Hipoactividad e. Taquicardia inexplicable
2. Signos de agravamiento: a los anteriores se suman: a. **Problemas digestivos:** vómitos, distensión abdominal, hepatomegalia, ictericia. b. **Problemas respiratorios:** quejido, aleteo, retracciones, respiración irregular, taquipnea, cianosis, apneas. c. **Problemas neurológicos**: hipoactividad, irritabilidad, hipotonía, temblores, convulsiones, fontanela tensa.

3. Fase tardía: a los anteriores agravados, se suman: **a. Problemas cardiocirculatorios:** palidez, cianosis, piel marmórea (mal aspecto). Hipotermia, pulso débil, respiración irregular, llenado capilar lento, hipotensión. **b. Problemas hematológicos:** ictericia, hiperbilirrubinemia, hepatoesplenomegalia, palidez, púrpuras, hemorragias.
Existe evidencia que sugiere que la presencia de tres o más signos clínicos tiene una utilidad moderada para la predicción de sepsis de inicio temprano. Se recomienda la toma de cultivos de sangre e inicio de tratamiento antibiótico empírico ante la presencia de tres o más signos clínicos de infección, ya que, aunque la evidencia es moderada, la severidad de la patología lo demanda.
SEPSIS DE INICIO TARDÍO
Tiene una evolución más insidiosa y puede ser más difícil de identificar porque se produce sobre enfermedades subyacentes graves y con frecuencia los pacientes están con tratamiento antibiótico.
Los signos clínicos pueden incluir: - taquicardia inexplicable - aumento en los requerimientos de oxígeno - necesidad de reiniciar la ventilación, además de: - Historia de dificultad para alimentarse - Movimientos solo a estímulos - Hipotermia o hipertermia - Frecuencia respiratoria mayor a 60 rpm - Retracciones torácicas graves - Historia de convulsiones
Los cambios en la FC pueden ser una herramienta en el diagnóstico precoz de la sepsis tardía. La anormalidad puede detectarse 24 horas antes del diagnóstico de sepsis clínica o probada y pueden reducir la variabilidad de su ritmo con desaceleraciones transitorias.

SEPSIS NEONATAL.*GUIA DE PRACTICA CLINICA*. Ministerio de Salud Pública del Ecuador, (MSP, 2015).
Elaborado por: Annie C. Rubio Medina

4.1.6. Diagnóstico

El diagnóstico de sepsis neonatal se basa en una combinación de la presentación clínica y el uso de marcadores no específicos, incluyendo: el hemograma, la

proteína C reactiva (PCR), la procalcitonina y hemocultivos en primera instancia, evaluando en cada caso particular la indicación de cultivo de líquido cefalorraquídeo (según las condiciones clínicas lo permitan y urocultivo (sólo útil después del tercer día de vida). (Gaitán & Camacho, 2014).

Si se sospecha herpes diseminado (lesiones cutáneas herpéticas, transaminasas hepáticas elevadas, infección materna del herpes periparto), también se deben ordenar cultivos superficiales de la conjuntiva, la boca, la piel y el ano, así como la reacción en cadena de la polimerasa del ADN del herpes de líquido cefalorraquídeo (Camacho, Spearman, & Stoll, 2013).

En la actualidad existen varias escalas y/o scores utilizados para sepsis neonatal, sin embargo en el protocolo materno-neonatal del MSP del Ecuador 2008, sugiere utilizar el Score de Sepsis en la que evalúa los resultados de hemocultivos asignarles la punción de 1 si coincidiera con el parámetro dado. **Interpretación score de sepsis: < o = 2: sepsis improbable; 3 – 4: sepsis probable, = o > 5: sepsis muy probable** (MSP, 2008).

Se recomienda realizar los siguientes exámenes ante la sospecha clínica de infección:

1. Cultivo antes de iniciar antibióticos (al canalizar vía)
2. BH, IL6 entre las cuatro y ocho horas
3. PCR a las 24 horas de presentar la sospecha clínica de infección y a las 72 horas de iniciado el antibiótico empírico
4. PCT pasadas las 72 horas

5. Realizar un segundo cultivo si el primero es positivo, y en caso de requerir rotar antibióticos (MSP, 2015).

4.1.6.1.Hemograma

El conteo de glóbulos blancos, diferencial, recuento absoluto de neutrófilos y la relación entre inmaduros y totales han sido ampliamente utilizados como pruebas de detección para la Sepsis neonatal. La neutropenia tiene una mayor especificidad para el diagnóstico de sepsis neonatal, sin embargo, la variabilidad de los valores de neutrófilos normales relacionados con la edad ha hecho que estas pruebas no sean útiles por sí solas en la identificación de la mayoría de los recién nacidos sépticos (Gaitán & Camacho, 2014).

4.1.6.2. Hemocultivo

El hemocultivo sigue siendo el “estándar de oro” en el diagnóstico de sepsis neonatal, dado que confirma la presencia de patógenos en la sangre. Sin embargo, la tasa de positividad de esta prueba es baja. El volumen recomendado de sangre para un hemocultivo en neonatos es de 1 ml. Usando este volumen la sensibilidad de esta prueba es de solo 30–40%. Si se usan 3 ml la sensibilidad sube hasta 70–80%. Lamentablemente, en la práctica el volumen inoculado promedio es menor a 0.5 ml, dado que es difícil tomar mayores volúmenes por el tamaño/peso del recién nacido y por la inestabilidad hemodinámica que pueden presentar como complicación del episodio de sepsis. Utilizar hemocultivos seriados tampoco parece solucionar completamente el problema, aunque sea recomendable (Zea, Turin, & Ochoa, 2014).

En los cuadros de sepsis neonatal, no siempre es posible aislar e identificar el agente causal. Este hecho está relacionado con la sensibilidad y especificidad de los hemocultivos; algunos factores, como la utilización de antibiótico profiláctico a la gestante, el inicio de primeras dosis de manejo antibiótico antes de la toma y las condiciones y aspectos específicos a la hora de tomar las muestras, disminuyen aún más su capacidad de identificar el germen causante en el paciente con sepsis. Estudios recientes han demostrado que hasta una cuarta parte de todos los recién nacidos con sepsis tienen bacteriemia que involucra un conteo bajo de colonias < 4 UFC/ml y dos terceras partes de esos pacientes tienen recuentos de colonias < 10 UFC/ml (Gaitán & Camacho, 2014).

Si el hemocultivo es positivo, este se debe repetir en 72 horas durante el tratamiento para valorar el efecto de los antibióticos. Un estudio retrospectivo con 451 hemocultivos positivos sugiere que un período de observación de 36 horas es suficiente para descartar la sepsis en el RN asintomático, y un período de incubación de tres días es suficiente para detectar todos los hemocultivos clínicamente importantes, mediante el sistema automatizado. Pasadas las 72 h se podría considerar como contaminado (MSP, 2015).

4.1.6.3.Proteína C reactiva (PCR)

Es un reactante de fase aguda no específico, su valor positivo es mayor de 10 mg/L; la secreción se inicia luego de 4 a 6 horas del estímulo, el máximo nivel sanguíneo se logra de 36 a 48 horas, la vida media es de 19 horas, con una reducción de 50% diario después que el estímulo agudo cesa (Coronell & Pérez, 2009).

En contraste, los niveles elevados de PCR pueden ser más difíciles de interpretar, especialmente para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana porque factores tales como rotura prematura de membranas, fiebre materna, hipertensión inducida por el embarazo, uso de esteroides prenatales y angustia fetal también pueden causar elevación de la PCR .Además, los estudios han sugerido una variación fisiológica de la PCR durante los primeros días de vida limitando el uso de valores únicos. Los estudios sugieren que la PCR se utiliza mejor como parte de un grupo de pruebas auxiliares de diagnóstico para ayudar a determinar si un bebé tiene infección, en lugar de como una sola prueba (Camacho, Spearman, & Stoll, 2013).

La edad gestacional influye en la cinética de la PCR, ya que los recién nacidos prematuros tienen una respuesta CRP menor, poca sensibilidad recién nacidos de muy bajo peso al nacer en comparación con los lactantes sanos a término. Para el seguimiento de terapia antimicrobiana debe combinarse con otros marcadores. Sin embargo, Wagle y colaboradores realizaron conteos diarios de PCR en neonatos con peso <1000g y menores de 27 semanas de gestación, donde se descubrió que los que presentan sepsis por Gram negativos tuvieron PCR de 50 a 60 mg/L (Coronell & Pérez, 2009).

Los valores seriados positivos de PCR tiene un valor predictivo positivo de 5% en sepsis temprana probada y 43% en sepsis tardía probada, sin embargo, niveles elevados de PCR tiene alta probabilidad de originarse por procesos infecciosos. El valor predictivo negativo para sepsis temprana y tardía luego de tres valores de PCR normales es de 99.7% y 98.7% respectivamente. Es poco probable que

luego de dos valores menores de 10mg/L a las 8 y 48 horas de nacido se presente sepsis. Luego de obtener PCR negativas seriadas se debe suspender antibióticos (Coronell & Pérez, 2009).

4.1.6.4. Procalcitonina

La procalcitonina (PCT) es un propéptido de la calcitonina. En individuos sanos se detectan valores < de 0.1 ng/ml pero en infecciones severas puede llegar hasta valores de 1000 ng/ml generalmente se encuentran cifras mayores a 0.5 ng/ml en pacientes sépticos. Se eleva fisiológicamente en las primeras 48 horas de vida, el valor en sangre durante este tiempo es 3 ng/ml, posteriormente disminuye a 0.5 ng/ml. En la sepsis es sintetizado por todos los tejidos y se eleva a las tres horas del insulto infeccioso, aunque no se conoce el mecanismo por el cual se libera, se considera que su producción se lleva a cabo en el hígado y su procedencia es de células como macrófagos, monocitos, también células neuroendócrinas del pulmón y del intestino; su producción durante la infección es inducida por el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina 2 (IL 2) (Gaitán & Camacho, 2014).

4.1.6.5. Interleucina 6

La interleucina 6 (IL-6) es una citoquina proinflamatoria producida por monocitos, macrófagos, células endoteliales, astrocitos, fibroblastos y linfocitos B y T; es un marcador de inflamación sistémica, liberada por estímulo del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNFD) e IL-1; se libera precozmente en el huésped, sus valores en sangre aumentan rápidamente luego de la exposición a las bacterias y sus toxinas, se eleva más rápidamente que la PCR. La IL-6 medida en

sangre del cordón umbilical tiene una sensibilidad de 87-100%, un valor predictivo negativo entre 93 y 100%. Es efectiva para el diagnóstico de sepsis neonatal tardía en neonatos pretérmino. Al comienzo de la infección posee una alta sensibilidad (89%) y un valor predictivo negativo de 91%, sin embargo, tiene una vida media muy corta y sus valores en sangre caen rápidamente luego de instaurado el tratamiento; a las 24 horas en muchos pacientes los valores en sangre son indetectables; la sensibilidad cae después de 24 y 48 horas (67% y 58% respectivamente) del comienzo de la sepsis. La IL-6 se debe considerar un marcador de infección precoz, con alta sensibilidad al interpretarse junto a la PCR en las primeras 48 horas de infección (Coronell & Pérez, 2009).

4.1.6.6. Punción lumbar

La punción lumbar (PL) es importante para el diagnóstico de meningitis. En el periodo neonatal la septicemia puede ser indistinguible de la meningitis. La incidencia de meningitis en recién nacidos es de 0.5 a 1 por cada mil nacidos vivos. Existe controversia sobre la realización de la PL en las primeras 72 horas de vida. Visser y colaboradores encontraron una incidencia de 1.8% en los primeros 3 días de vida, se agrega a la polémica el hecho que puede coexistir hasta en 30% meningitis y sepsis neonatal, sin embargo, Ajayi-Mokuolo, Shapiro y Hendricks-Muñoz encontraron incidencia mucho más baja de meningitis. Por todo lo anterior, se recomienda realizar punción lumbar en pacientes de más de 72 horas de vida (sepsis neonatal tardía ya que en este grupo puede llegar a 15% la incidencia), y en menores de 72 horas sólo si hay sospecha muy alta de meningitis (Coronell & Pérez, 2009).

4.1.6.7. Líquido cefalorraquídeo (LCR)

Es quizás el examen más controversial en el enfoque inicial del recién nacido con SNT; en estos pacientes, se recomienda únicamente cuando hay signos clínicos de sepsis o cuando cursan con bacteriemia. En el cuadro de sepsis tardía, no cabe duda de su realización Acerca del estudio de LCR en los pacientes con SNT, se deben tener en cuenta los siguientes aspectos, los cuales orientan a tomar decisiones:

Igualmente, existe mucha variabilidad en los diferentes estudios sobre los valores normales del recuento de glóbulos blancos en el LCR; para efectos prácticos, en recién nacidos prematuros sanos y en recién nacidos a término, el conteo de 20 células/mm3 está presente en el 95% de los casos, nuevamente individualizando cada paciente y teniendo claro que los niveles dependen de la edad y que pueden ser más altos durante la primera semana (Gaitán & Camacho, 2014).

4.1.6.8. Aspirado traqueal

El cultivo de aspirado traqueal obtenido en las primeras 12 horas después del nacimiento añade información importante para el diagnóstico. Debido a que la tráquea rápidamente se coloniza después de la intubación endotraqueales, los cultivos no son útiles después de la intubación prolongada. (MSP, 2015).

4.1.6.9.Cultivos periféricos.

Cultivos de secreciones de sitios superficiales como la axila, el cordón umbilical, conducto auditivo externo, nasofaringe, sonda gástrica o tubo endotraqueal tienen poca correlación con patógenos identificados de sitios que generalmente no son estériles, por lo que tiene un bajo valor predictivo positivo y pueden llevar

a diagnósticos erróneos sobre la identificación de los agentes causales (MSP, 2015).

4.1.7. Tratamiento

Hasta el 80% de los lactantes son tratados para la sepsis, aunque con hemocultivos negativos y el tratamiento con antibióticos generalmente se inicia antes de que los resultados de cultivos. Por lo tanto, los ensayos con antibióticos deben reclutar bebés con probable infección. La alta proporción de casos de sepsis negativos al hemocultivo puede deberse a bajos niveles de bacteriemia o que sólo se pueden extraer pequeños volúmenes de sangre de neonatos. El tratamiento con antibióticos a menudo se inicia debido a eventos comunes que no son específicos para la infección. Muchos lactantes ya han sido parcialmente tratados cuando se toman hemocultivos, o las bacterias fastidiosas o desconocidas que no crecen en medios de cultivo de sangre convencionales podrían ser la causa de la infección. La erradicación microbiológica como punto final determinado por cultivo sanguíneo bacteriano por sí sola no puede describir adecuadamente el resultado de una proporción significativa de sujetos de ensayo (Oeser, Lutsar, & at, 2013).

4.1.7.1. Medidas de soporte

El tratamiento debe efectuarse de preferencia en un Servicio de Cuidado Intensivo Neonatal (SCIN) en segundo y tercer nivel, que disponga de medición continua y permanente de signos vitales. Iniciar la alimentación enteral lo más pronto posible, de preferencia con leche materna. Dejar en ayuno inicial con sonda abierta si es necesario. La nutrición parenteral si el ayuno se establece, ya que el recién nacido (RN) dispone de reservas energéticas escasas y la infección

produce aumento del catabolismo. Se recomienda apoyo ventilatorio en casos de signos claros de insuficiencia respiratoria. Deberán manejarse parámetros necesarios para mantener una oxigenación adecuada para cubrir el aumento del catabolismo (MSP, 2015). Es importante la vigilancia cercana del estado cardiovascular. Valorar la necesidad de drogas vasoactivas para mantener una adecuada perfusión tisular. La realización de la ecocardiografía funcional cardíaca (EFC) en la cuna del paciente ofrece una evaluación del gasto cardíaco, resistencia vascular periférica y el flujo sanguíneo como respuesta a volumen, coloides y medicamentos vasoactivos. (MSP, 2015).

4.1.7.2. Antibioticoterapia

Hay consideraciones especiales de la sepsis neonatal sobre el tratamiento en los países en desarrollo pues la resistencia a los antibióticos de las infecciones adquiridas en la comunidad ha aumentado significativamente en los últimos 20 años. Klebsiella sp. Presenta resistencia a la gentamicina de 60-72%, a la amikacina es del 43% y a las cefalosporinas de tercera generación es de 57-66%. Para la escherichia coli resistencia a la gentamicina es 13-48%, a la amikacina es del 15% y a las cefalosporinas tercera generación es 19-64%. En el caso de S. aureus, el 4% son resistentes a la meticilina (Zea & Ochoa, 2015).

A pesar de estos niveles de resistencia, las recomendaciones actuales indican que un recién nacido con sospecha de sepsis debe ser hospitalizado y tratado con ampicilina más gentamicina. Sin embargo, los médicos deben tener en cuenta los patrones de resistencia locales al decidir la terapia empírica.

La resistencia de las infecciones adquiridas en los hospitales también es muy alta en los países en desarrollo. Alrededor del 30-90% de los aislamientos de Klebsiella sp en entornos hospitalarios son resistentes a los antibióticos comúnmente utilizados contra las bacterias Gram negativos y las tasas de resistencia son alarmantemente altas en el sudeste asiático. Las tasas de resistencia a Escherichia coli son ligeramente más bajas pero aún muy altas. La resistencia general de S. aureus a la meticilina es del 38% en los países en desarrollo, pero asciende al 56% en Asia meridional. Los altos niveles de resistencia obligan a los médicos a utilizar antibióticos de amplio espectro, como carbapenems y vancomicina, como regímenes de primera línea. En estas comunidades de bajos recursos, muchas familias no pueden cubrir el costo de estos medicamentos. Si se obtienen, los trabajadores de la salud pueden intentar prolongar su uso utilizando las sobras de otros pacientes, lo que provoca contaminación y brotes de bacterias resistentes (Zea & Ochoa, 2015).

4.1.7.2.1. Antibióticos de primera línea (ampicilina y gentamicina)

En el recién nacido (RN) con sospecha clínica de infección de inicio temprano (prematuro, a término con sospecha clínica de infección de inicio temprano) se recomienda el uso del esquema ampicilina más aminoglucósido como primera línea de tratamiento tiene un perfil de efectividad, dosis de ampicilina si se sospecha de sepsis: 50 mg/kg/dosis intravenosos lento por estreptococo del grupo B bacteriemia: 200 mg/kg/día; infección por estreptococo del grupo B meningitis: 400 mg/kg/dia. Una punción lumbar (PL) debe llevarse a cabo, siempre que sea posible, en todos los RN con un hemocultivo positivo o en RN con sepsis clínica que se continúa la ampicilina durante más de 72 horas sin un hemocultivo positivo. Si el tratamiento se

continúa por más de 48-72 horas y si el niño tiene meningitis sospechada o confirmada, la dosis de ampicilina debe ser cambiada a 400 mg/ kg/día, añada cefalosporina de tercera generación y suspenda aminoglucósido (MSP, 2015).

La duración de la terapia antibiótica empírica debe limitarse a tres días si los cultivos son negativos y la evolución clínica y de laboratorio del RN son favorables, Gathwala et al. reportaron que, en RN clínicamente sintomáticos con edad de gestación > 32 semanas, peso al nacer >1.500 g y sepsis con hemocultivo positivo, 10 días de terapia antibiótica era tan eficaz como 14 días si el RN estaba en remisión clínica y la PCR negativa en el día siete de terapia antibiótica apropiada. Se recomienda que, en neonatos con sepsis con hemocultivo positivo la duración de la antibioticoterapia sea de 10 días, Se recomienda que, en neonatos con hemocultivo negativo, pero con clínica de sepsis inicial el curso de antibióticos sea de siete días. En la meningitis por Gram positivos EGB y por L. monocytogenes, se recomiendan 14 días de tratamiento. En neonatos admitidos de la comunidad, con sospecha clínica de infección de inicio tardía sin un foco aparente (piel, huesos), se puede administrar la combinación antibiótica de ampicilina y gentamicina (MSP, 2015).

Los antibióticos se pueden detener con seguridad a las 48-72 h en neonatos con hemocultivos negativos que son clínicamente estables. Alrededor del 90% de los hemocultivos positivos crecen en 48 h, y el 97% en 72 h. La mayoría de las culturas que se vuelven positivas después de 72 h son

contaminantes. La interrupción de los antibióticos después de que el hemocultivo se notificó negativo a las 48 h en pacientes clínicamente estables no aumenta el fracaso del tratamiento. La continuación de los antibióticos durante más de 7 días frente a detenerlos después de 3 días en neonatos de muy bajo peso al nacer (<1000 g) con hemocultivos negativos aumentó la duración de la hospitalización pero no tuvo ningún efecto sobre la supervivencia (Zea & Ochoa, 2015).

Un ensayo que comparó 10 vs 14 días de terapia encontró que no había diferencia en el fracaso del tratamiento si el neonato estaba asintomático y con PCR normal en el séptimo día, pero el grupo de 10 días tuvo hospitalizaciones significativamente más cortas. Otro ensayo de prueba 7 vs 14 días de terapia, en los recién nacidos asintomáticos en el día 7, encontró una tendencia no significativa hacia un mayor fracaso del tratamiento en el brazo de curso corto. Ambos ensayos tenían tamaños de muestra pequeños y se realizaron en neonatos con una edad gestacional> 32 semanas y peso al nacer> 1500 g. La duración de la duración óptima también podría depender del patógeno (Zea & Ochoa, 2015).

En la infección por S. aureus, un curso corto de antibiótico (7 vs 14 días) se asocia significativamente con mayores fracasos de tratamiento. Por el contrario, tratamientos de sólo 3 días han sido eficaces en la sepsis de staphylococcus coagulasa negativo. Los recién nacidos con sepsis probada por cultivo deben recibir un curso completo de antibióticos durante 10-14 días. En casos seleccionados (> 32 semanas de edad gestacional,> 1500 g de

peso al nacer y no infección por S. aureus) un curso de 7 a 10 días podría ser suficiente (Zea & Ochoa, 2015).

4.1.7.2.2. Uso de vancomicina y oxacilina

El riesgo de desarrollar patógenos resistentes a los antibióticos es bajo en un RN que reingresa de su casa por la sospecha de sepsis sin foco aparente. Sin embargo no se recomienda el uso de oxacilina como antibiótico de segunda línea en las en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) en pacientes hospitalizados con sospecha clínica de infección de inicio tardío o con hemocultivo positivo para estafilococo coagulasa negativo en neonatos con sepsis de inicio temprano, así como en el caso de que se sospeche de una infección asociada al uso de catéter intravascular. El uso de la vancomicina se debe iniciar si, a juicio del médico, el niño está gravemente enfermo y el organismo infectante postulado puede ser una cepa resistente a la meticilina de un organismo Gram positivo (MSP, 2015).

"El uso de la vancomicina se debe iniciar si, a juicio del médico, el niño está gravemente enfermo y el organismo infectante postulado puede ser una cepa resistente a la meticilina de un organismo Gram positivo. Es muy común el cambio de segunda línea a oxacilina a pesar de que el estafilococo coagulasa negativo es el agente más común, y su resistencia a este antibiótico (meticilino resistente) es generalizada en las UCIN" (MSP, 2015).

Se recomienda usar como antibiótico de segunda línea a vancomicina en neonatos hospitalizados en UCIN, junto a un aminoglucósido habitualmente gentamicina, teniendo en cuenta la sensibilidad de la flora predominante en cada unidad; si se tiene reportes de microorganismos resistentes con beta-lactamasas de espectro extendido en la unidad, suspenda el aminoglucósido y añada carbapenémico (meropenem) hasta obtener el resultado del hemocultivo, se recomienda el uso de vancomicina combinado con cefalosporina de tercera generación solamente en el caso de que exista sospecha clínica o meningitis neonatal comprobada, vancomicina: <1.2 kg: 15mg/kg/dosis IV cada 24 horas, 1,2 kg – 2kg y < 7 días: 10 – 15 mg/kg/dosis IV cada 12- 18 horas, 1.2 kg – 2 kg y >7 días : 10- 15 mg dosis iv cada 8 – 18 horas, >2 kg y <7 días: 10- 15 mg/kg/dosis IV cada 8-12 horas, >2 kg y >7 días:10-15 mg/kg/dosis IV cada 8 horas (MSP, 2015).

4.1.7.2.3. Uso de cefalosporinas de tercera generación

El régimen antibiótico alternativo de ampicilina y cefalosporina de tercera generación como tratamiento empírico en sospecha clínica de infección de inicio temprano, no es más eficaz que el uso combinado de ampicilina más gentamicina. Se recomienda administrar cefalosporina de tercera generación en el RN con sospecha clínica de infección de inicio temprano tardío solamente cuando se sospecha o se comprueba meningitis (MSP, 2015).

Una vez que el microorganismo ha sido identificado por los cultivos y comprobada su sensibilidad a los antibióticos, la antibióticoterapia debe ser revisada y reemplazada en función del antibiograma. En una revisión retrospectiva en más de 100.000 pacientes, se reportó que el uso de

cefotaxima como tratamiento empírico inicial, se asoció con mayor riesgo de muerte que cuando se usó el régimen ampicilina más gentamicina (MSP, 2015).

El uso de cefotaxima en el tratamiento de sepsis de inicio temprano puede favorecer el aparecimiento rápido de resistencia entre los bacilos Gram negativos (ej: Enterobacter, Klebsiella, Serratia). No se recomienda utilizar cefalosporinas de tercera generación como antibióticos de primera línea en la sospecha clínica de infección de inicio temprano. El uso simultáneo de ceftriaxona intravenosa y soluciones que contengan calcio en el RN puede dar lugar a una reacción adversa cardiovascular potencialmente mortal, asociada al uso de ceftriaxona en dosis superiores a las aprobadas por la FDA y la administración intravenosa rápida. Ceftriaxona puede desplazar la bilirrubina de la albúmina, lo que genera mayor riesgo de hiperbilirrubinemia y riesgo de ictericia nuclear. No se recomienda el uso de ceftriaxona en el caso de que el RN presente hiperbilirrubinemia o reciba infusiones de cualquier forma que contengan gluconato de calcio (MSP, 2015).

Si en un RN se sospecha de meningitis, pero el patógeno es desconocido (por ejemplo, debido a que el LCR o la tinción de Gram es poco informativo), dar tratamiento intravenoso con ampicilina más cefotaxima. Si en un RN la meningitis se demuestra que es debido a gérmenes Gram negativos, ya sea por la tinción de Gram del líquido cefalorraquídeo o al cultivo, descontinúe la antibióticoterapia empírica con ampicilina y gentamicina y trate solamente con cefalosporina de tercera generación, dosis de cefotaxima en sospecha de

sepsis: 50mg/kg/dosis intravenosos lento sobre los 30 minutos, en infección gonocócica: 25 mg/kg IV por dosis cada 12 horas durante 7 días.

En un estudio se demostró que la amoxicilina más cefotaxima aumentó en 18 veces el riesgo de colonización con patógenos resistentes. En otro estudio de las infecciones adquiridas en el hospital, comparando cefotaxima versus tobramicina, encontró que los recién nacidos que recibieron cefotaxima en los 30 días anteriores tenían 33 veces más probabilidades de desarrollar una infección beta-lactamasa de espectro extendido. Los antibióticos también se asocian con resultados adversos. El uso de cefalosporinas de tercera generación se asocia con un mayor riesgo de enfermedad invasiva por cándida y muerte. La terapia antibiótica prolongada aumenta el riesgo de sepsis tardía, enterocolitis necrotizante y muerte. Los efectos adversos de los antibióticos trascienden el período neonatal; Algunos estudios encontraron una asociación entre los antibióticos neonatales y sibilancias durante la infancia (Zea & Ochoa, 2015).

4.1.7.2.4. Uso de carbapenémicos

Los antimicrobianos carbapenémicos (meropenem, imipenem) son agentes β-lactámicos estables frente a la mayoría de beta-lactamasas (productoras de cepas BLEE y ampicilino y metilcino resistentes) mediadas por plásmidos o codificadas por cromosomas. Meropenem es el carbapenémico preferido en los RN, ya que los perfiles de seguridad de otros antibióticos de este grupo no se han establecido. Se recomienda en caso de tener reportes de microorganismos resistentes con β-lactamasas de espectro extendido en la unidad, el uso de carbapenémicos, dosificación meropenem en sepsis

neonatal: 25 mg/kg por IV por dosis cada 12 horas por siete días. (MSP, 2015).

Debido a la reducción de la función excretora renal, la depuración de cefalosporinas, aminoglucósido y penicilinas se reduce en prematuros y, en menor medida, en lactantes a término (Oeser, Lutsar, & at, 2013).

4.1.7.2.5. Profilaxis antifúngica

La profilaxis micótica no generó resistencia a los hongos. Su uso no variaba la mortalidad general, pero si disminuía las infecciones por Candida invasiva de un 89% a menos del 1%. Se recomienda realizar profilaxis antifúngica: A todos los pacientes <1. 000 g de peso al nacer y/o < 28 semanas de gestación. Infantes de 1.000-1.500 g peso al nacer con los siguientes factores de riesgo:

•Sepsis de inicio temprano diagnosticado por hemocultivo

• Enterocolitis necrotizante estadio dos o más

• Perforación intestinal

• Uso de cefalosporinas de tercera generación o carbapenémicos

Se recomienda la administración intravenosa de fluconazol profiláctico con una dosis de 3 mg/kg dos veces por semana en niños (MSP, 2015).

4.1.7.2.6. Tratamiento antimicótico

Tratamiento empírico por hongos es iniciarlo cuando se sospeche que la infección en el huésped no podrá esperar las 24 o 48 horas en que los cultivos pueden frecuentemente ser positivos. Si previamente se administró

fluconazol como antimicótico profiláctico, se recomienda, para iniciar el tratamiento, rotar a otro antifúngico. Cuando se trata de candidiasis invasiva, se recomienda el uso de anfotericina B, que ha mostrado escasa toxicidad en neonatos. "***Si la infección se debe al uso de catéteres, es fundamental retirarlos, dosis fluconazol en candidiasis invasiva: carga 12 a 25 mg/kg por dosis IV, mantenimiento 6 a 12 mg/kg por dosis, pasar IV lento en más de 30 min o la misma dosis vía oral, profilaxis 3mg/kg dosis IV dos veces por semana, 6 mg/kg dosis VO dos veces por semana; dosis de Anfotericina B la dosis no están bien estudiadas pero algunos consideran y recomiendan dar dosis de prueba de 0,1- 0,2 mg/kg en 40-60 minutos y observar" (MSP, 2015)***.

5. METODOLOGÍA

El estudio fue tipo descriptivo, retrospectivo, la investigación se llevó a cabo es en el área de estadística del hospital Isidro Ayora de Loja, institución de segundo nivel, las infecciones específicas del periodo perinatal entre ellas sepsis neonatal generan alrededor de 40 casos por año atendidos en dicha casa de salud; el universo englobo 71 recién nacidos diagnosticados con sepsis neonatal hospitalizados en el servicio de neonatología del Hospital Isidro Ayora de Loja en el periodo enero 2015 a junio 2016. La muestra fue de 21 neonatos con diagnóstico clínico de sepsis con hemocultivo positivo.

Para realizar este estudio en primer lugar se solicitó autorización al director del hospital Isidro Ayora de Loja, para llevar acabo el presente estudio y poder acceder a archivos e información estadísticas de los neonatos en estudio durante el periodo establecido (anexo #1). Para la obtención de los datos se tomó información de la historia clínica de los recién nacidos diagnosticados de sepsis neonatal, que se encontraron hospitalizados en el servicio de neonatología del hospital Isidro Ayora de Loja en el periodo enero 2015 a junio 2016, teniendo en cuenta criterios de inclusión y exclusión mencionados.

Estos datos se reportaran en un formulario diseñado para el seguimiento individual de cada caso de sepsis neonatal; el que consta de una primera parte que brinde información sobre la institución de procedencia del investigador, así como el nombre del mismo, una segunda parte que identificando al paciente (edad gestacional, edad de vida al momento del diagnóstico, género), una tercera parte que incluyo: resultados de hemocultivo positivo, negativo o si no se le realizó uno, tipo de agente causal reportado y su sensibilidad antibiótica (Anexo #2).

6. RESULTADOS

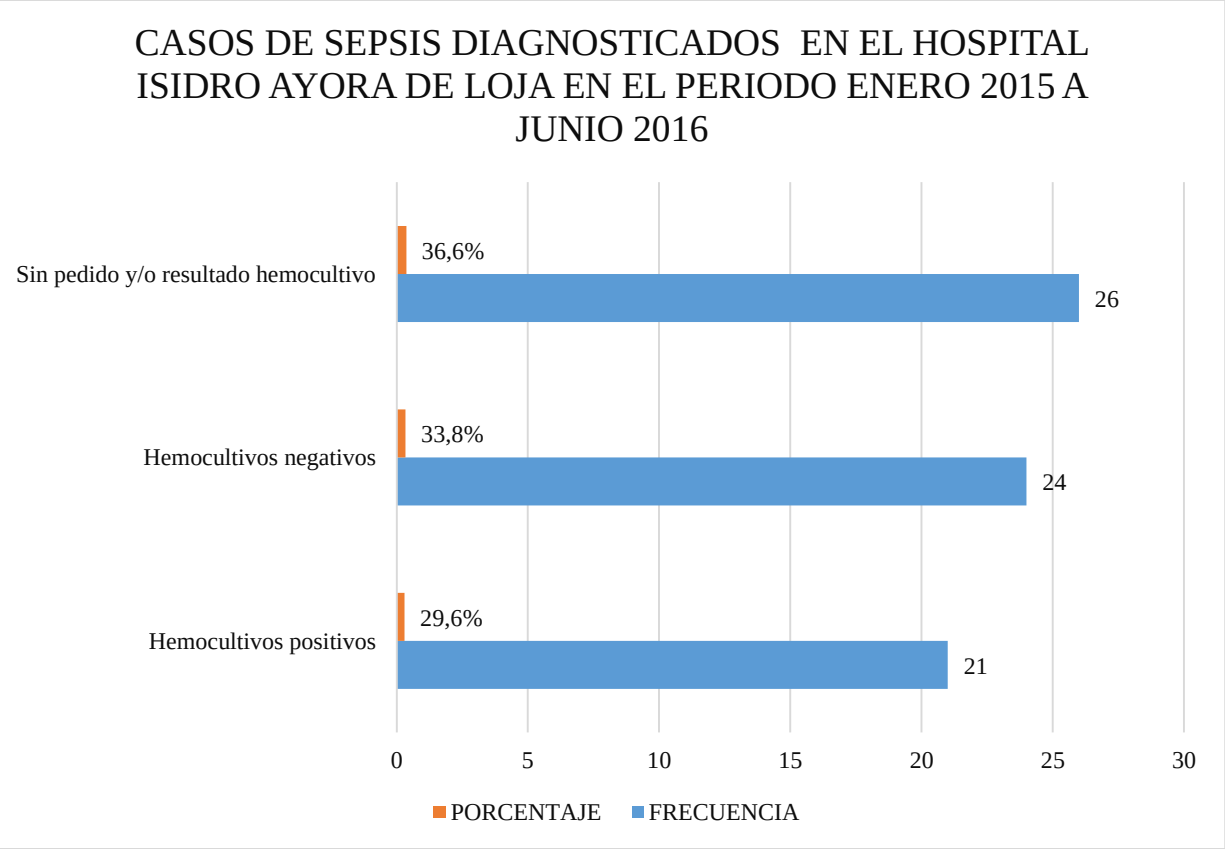
Tabla N°1

CASOS DE SEPSIS NEONATAL DIAGNOSTICADOS EN EL HOSPITAL ISIDRO AYORA DE LOJA EN EL PERIODO ENERO 2015 A JUNIO 2016

VARIABLES	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Sepsis Neonatal		
Hemocultivos positivos	21	29.6%
Hemocultivos negativos	24	33.8%
Sin pedido y/o resultado hemocultivo	26	36.6%
TOTAL	71	100.00%

Fuente: Historias Clínicas
Elaborado por: Annie C. Rubio M.

GRÁFICO N°1



Fuente: Historias Clínicas
Elaborado por: Annie C. Rubio M.

Se encontró un total 71 recién nacidos diagnosticados de sepsis neonatal y solo 21 neonatos tuvieron hemocultivos positivos dando un 29.6 %.

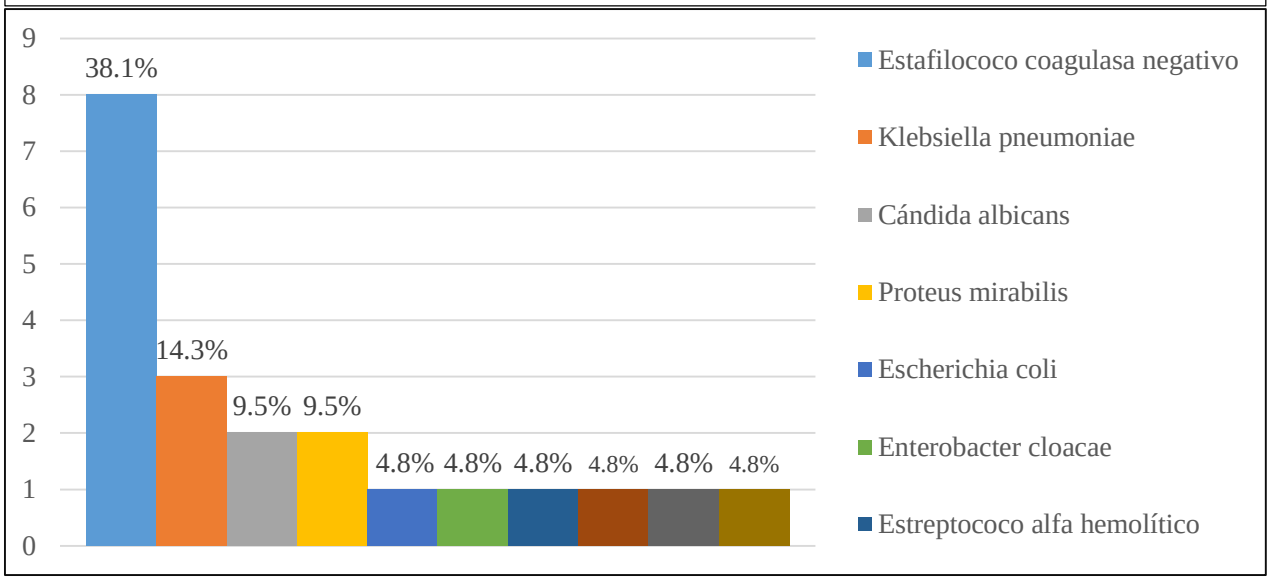
Tabla N° 2.
AGENTE ETIOLÓGICO DE SEPSIS NEONATAL EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL ISIDRO AYORA DE LOJA EN EL PERIODO ENERO 2015 A JUNIO 2016

Gérmenes	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Estafilococo coagulasa negativo	8	38.1%
Klebsiella pneumoniae	3	14.3%
Cándida albicans	2	9.5%
Proteus mirabilis	2	9.5%
Escherichia coli	1	4.8%
Enterobacter cloacae	1	4.8%
Estreptococo alfa hemolítico	1	4.8%
Betalactamasas de espectro extendido (BLEE)	1	4.8%
Estreptococo viridans	1	4.8%
Estafilococo aureus	1	4.8%
TOTAL	**21**	**100%**

Fuente: Historias Clínicas
Elaborado por: Annie C. Rubio M.

GRÁFICO N°2

AGENTE ETIOLÓGICO DE SEPSIS NEONATAL EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL ISIDRO AYORA DE LOJA EN EL PERIODO ENERO 2015 A JUNIO 2016



Fuente: Historias Clínicas
Elaborado por: Annie C. Rubio M.

El estudio realizado reveló que el agente etiológico que se encontró como causante de sepsis neonatal con mayor predominio fue el Estafilococo coagulosa negativo con 38.1%.

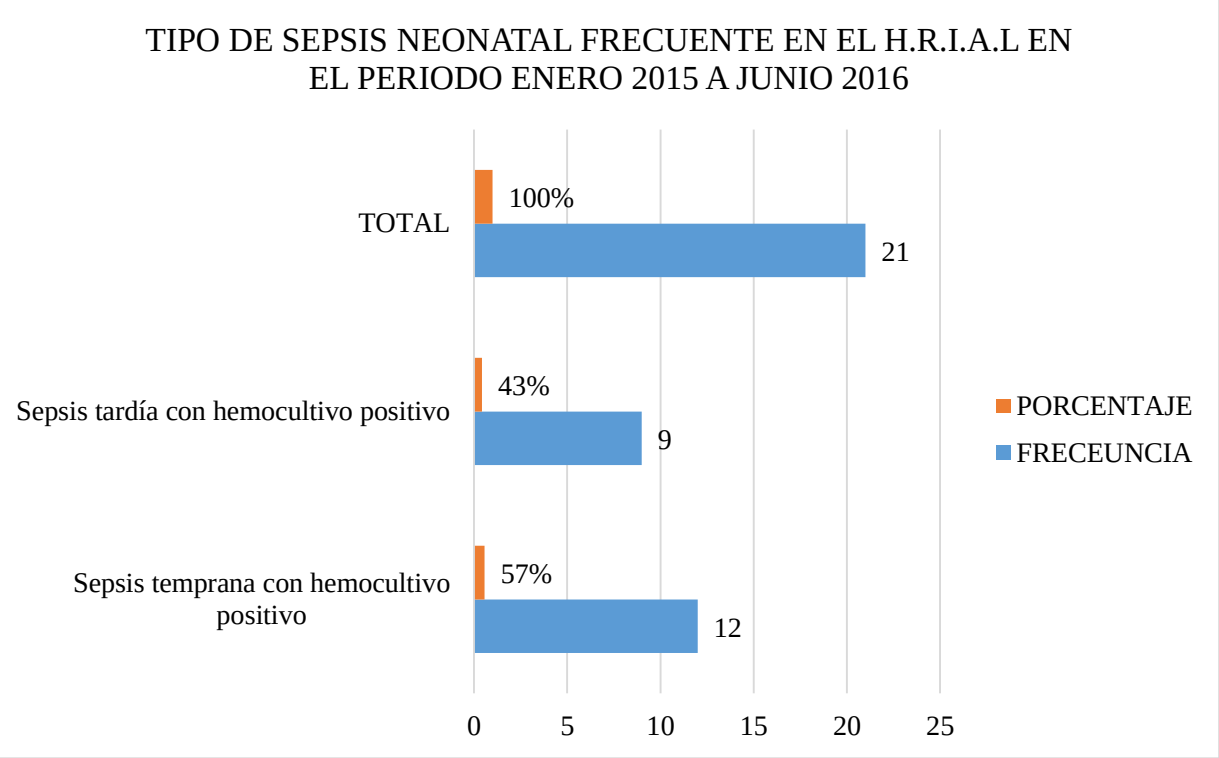
Tabla N° 3

TIPO DE SEPSIS NEONATAL PREDOMINANTE EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL ISIDRO AYORA DE LOJA EN EL PERIODO ENERO 2015 A JUNIO 2016

VARIABLES	FRECEUNCIA	PORCENTAJE
Sepsis temprana con hemocultivo positivo	12	17%
Sepsis tardía con hemocultivo positivo	9	13%
TOTAL	**21**	**100%**

Fuente: Historias Clínicas
Elaborado por: Annie C. Rubio M.

Gráfico N° 3



Fuente: Historias Clínicas
Elaborado por: Annie C. Rubio M.

El tipo de sepsis más frecuente encontrado fue la sepsis neonatal temprana con 57%.

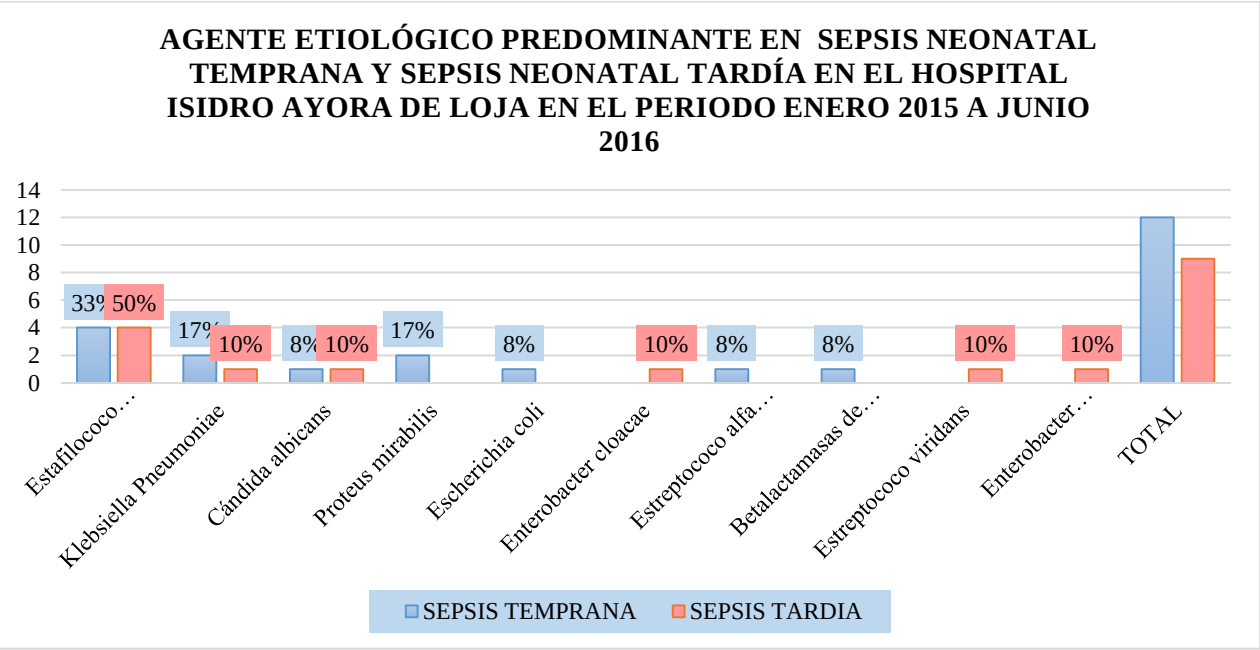
Tabla N° 4.

AGENTE ETIOLÓGICO PREDOMINANTE EN SEPSIS NEONATAL TEMPRANA Y SEPSIS NEONATAL TARDÍA EN EL HOSPITAL ISIDRO AYORA DE LOJA EN EL PERIODO ENERO 2015 A JUNIO 2016

GÉRMENES AISLADOS	SEPSIS TEMPRANA		SEPSIS TARDIA	
	FRECUENCIA	PORCENTAJE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Estafilococo coagulasa negativo	4	33%	4	50%
Klebsiella Pneumoniae	2	17%	1	10%
Cándida albicans	1	8%	1	10%
Proteus mirabilis	2	17%		
Escherichia coli	1	8%		
Enterobacter cloacae			1	10%
Estreptococo alfa hemolítico	1	8%		
Betalactamasas de espectro extendido (BLEE)	1	8%		
Estreptococo viridans			1	10%
Estafilococo aureus			1	10%
TOTAL	12	100%	9	100%

Fuente: Historias Clínicas
Elaborado por: Annie C. Rubio M.

Gráfico N° 4



Fuente: Historias Clínicas
Elaborado por: Annie C. Rubio M.

El agente causal más frecuente aislado en sepsis neonatal temprana y tardía fue el Estafilococo coagulasa negativo con (33%) y (50%) respectivamente.

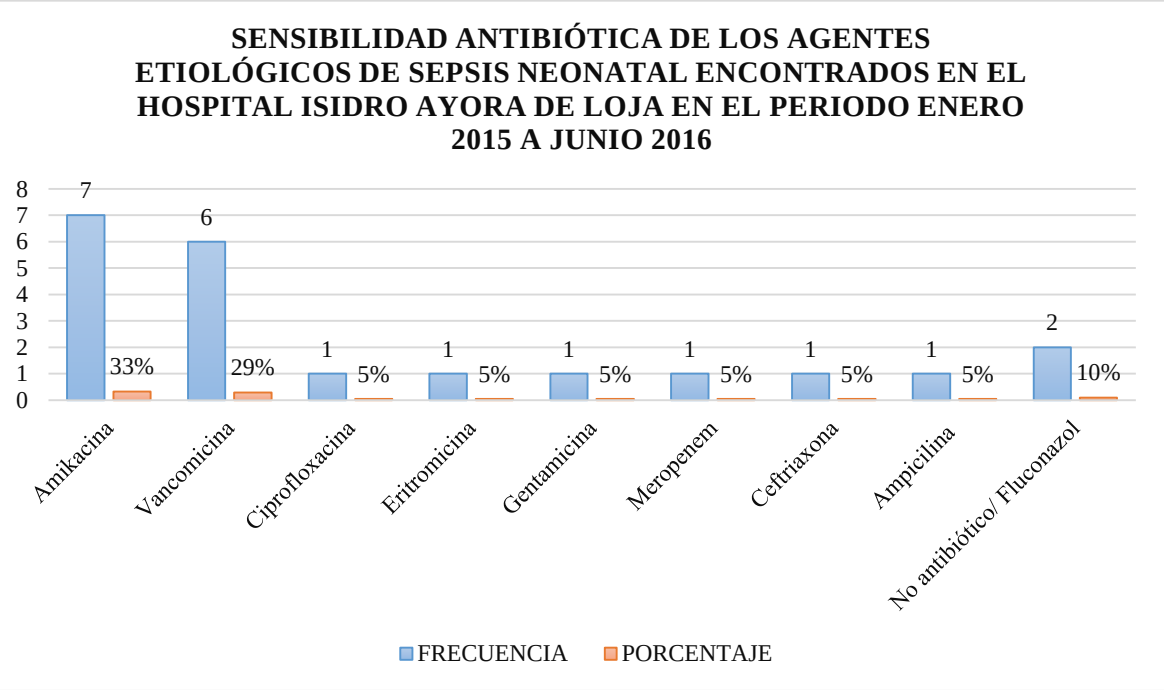
TABLA N° 5.

SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA DE LOS AGENTES ETIOLÓGICOS DE SEPSIS NEONATAL ENCONTRADOS EN EL HOSPITAL ISIDRO AYORA DE LOJA EN EL PERIODO ENERO 2015 A JUNIO 2016

ANTIBIÓTICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Amikacina	7	33%
Vancomicina	6	29%
Ciprofloxacina	1	5%
Eritromicina	1	5%
Gentamicina	1	5%
Meropenem	1	5%
Ceftriaxona	1	5%
Ampicilina	1	5%
No antibiótico/ Fluconazol	2	10%
TOTAL	**21**	**100%**

Fuente: Historias Clínicas
Elaborado por: Annie C. Rubio M.

GRÁFICO N° 5



Fuente: Historias Clínicas
Elaborado por: Annie C. Rubio M.

La sensibilidad antibiótica con mayor frecuencia fue a la Amikacina con un 33%, seguido de Vancomicina con un 29%

7. DISCUSIÓN

El presente estudio conto con 21 casos de sepsis neonatal confirmados por hemocultivo positivo dando un 29.6%, lo que indica que existe una incidencia de 5,9 casos por cada 1000 nacidos vivos con sepsis neonatal; esto fue consistente con los datos reportadas en un estudio en Senegal donde la frecuencia de sepsis neonatal fue (34,1%) (Breurec, Bouchiat, Sire, & at, 2016). Otro estudio parecido en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza de Lima presenta una incidencia de sepsis confirmada (de 4,1 por 1000 nacidos vivos), en los Estados Unidos la incidencia de sepsis neonatal es (0,77 a 1 por 1000 nacidos vivos) (Alvarado, Alcalá, Abarca, & at, 2016), sin embargo nuestros resultados son elevados con diferencia notable a los estudios mencionados. Resultado similar respecto al porcentaje de positividad de los hemocultivos en casos de sepsis neonatal fue de 26.21% en la ciudad de Cuenca estos resultados concuerda con la literatura internacional, donde se ha estimado que 1 ml de sangre cultivada tiene una sensibilidad de alrededor del 30-40% (Avilés, Cabrera, Vintimilla, & at, 2015). En nuestro medio otro estudio reporto 50 casos con diagnóstico de sepsis neonatal de los cuales solo 8 presentaron hemocultivo positivo dando un 16% y 42 sin crecimiento bacteriano con un 84% (Vaca, 2015).

Respecto al agente etiológico frecuente de sepsis neonatal se encontró al estafilococo coagulasa negativo aislado en 8 ocasiones equivalente a 38.1%, seguido de Klebsiella pneumoniae con una frecuencia de 3 que corresponde al 14.3% y con solo 2 aislamientos de Cándida albicans y 2 de Proteus equivalente al 9.5% respectivamente. Estudios similares recientes en la Habana donde los microorganismos mayormente aislados fueron: Estafilococo coagulasa negativo (25,3 %), Klebsiella spp. (16,9 %), Candida spp. (13,3 %) (Rodríguez, Álvarez, Castillo, & at, 2016). En estudios

mexicanos se identificaron al Estafilococo Coagulase Negativo en 59 casos (67,8%); Klebsiella en 15 aislamientos (17,2%) y Candida se encontró en 13 casos (14,9%) (Leal, Nemegyei, Velázquez, Quiab, & at, 2012). En Lima el Staphylococcus coagulasa negativo fue el germen más aislado, seguido por el Staphylococcus aureus 38.5% (10), Klebsiella 15.4 % (4) (Alvarado, Alcalá, Abarca, & at, 2016). Sin embrago estudios en el mismo hospital pero en otro periodo predomino Estaphylococcus coagulosa negativo en un 8% (4 casos), seguido de Staphylococcus aureus en un 4% (2 casos) (Vaca, 2015), lo cual es algo similar con los resultados de nuestros incrementándose el doble de casos para el estafilococo coagulosa negativo.

En este estudio la sepsis neonatal temprana con hemocultivo positivo fue del 17% de 12 casos y en sepsis neonatal tardía fue del 13% de 9 casos. En el Corral Moscoso de Cuenca se encontró el 3% de sepsis temprana y 8.5% de sepsis tardía (Vera, 2012). En este estudio los gérmenes más frecuentes en sepsis neonatal temprana fueron Estafilococo coagulasa negativo con una frecuencia de 4 que da (33%), seguidas de Klebsiella Pneumoniae y Proteus mirabilis con una frecuencia cada una de 2 con un (17%), mientras que, en sepsis neonatal tardía, fue el más común Estafilococo coagulasa negativo con una frecuencia de 4 (50%); En Egipto un estudio demostró que los estafilococos coagulasa negativos fue el germen más frecuente tanto para sepsis neonatal temprana y tardía hallándose en 32 casos (65.31%) y 42 casos (46.15%) respectivamente, seguidos de Klebsiella pneumoniae 2 casos (4.08%) en sepsis temprana en sepsis tardía 18 casos (19.78%) (Shehab, Adel, Reda, & Hassan, 2015), coincidiendo con nuestros dos agentes etiológicos más no en el número de casos frecuentes encontrados en nuestro estudio. En Perú un estudio similar determino que en la sepsis temprana el Staphylococcus coagulasa negativo fue el germen más

frecuente (53,6 %), seguido de Listeria monocytogenes (14,3 %). En la sepsis tardía también destaco el Staphylococcus coagulasa negativo (61,1 %), seguido de Pseudomonas (11,3 %) (CISNEROS, 2014), nuestros resultados concuerdan con los descrito actualmente en la literatura internacional que los Gram positivos son los responsables de la sepsis neonatal en la mayoría de los pacientes.

La sensibilidad antibiótica a gérmenes aislados en nuestro estudio se encontró a la Amikacina con un 33% en 7 casos, seguido de Vancomicina con 29% de 6 casos de sepsis neonatal. En un estudio en India con organismos aislados en hemocultivo iguales a nuestro estudio mostraron sensibles a la meropenem, vancomicina en un 100%, seguido amikacina y cefepima (Madhur, Prakash, Sharan, & et, 2013). En otro estudio con aislamiento como klebsiella pneumoniae seguida de estafilococo coagulosa negativo fueron sensibles altamente susceptibles Azitromicina (90%), Ofloxacina (87%) y Vancomicina (84%) pues nuestro estudio concuerda únicamente con vancomicina que esta estuvo en segundo lugar de sensibilidad frecuente (Bhurle & Solabannavar, 2014).

Estos resultados también se corroboran con el siguiente que tuvo microrganismos similares aislados donde su susceptibilidad antibiótica fue para Gram negativos se encontró que la amikacina (88,46%) era más sensible, seguida por meropenem (80,77%), mientras que Gram positivos fueron sensibles a vancomicina (100%) seguido de Linezolid (85,71%) (NAZEER & JOSEPH, 2012).

En Perú se halló un gran porcentaje de sensibilidad de Staphylococcus coagulasa negativo hacia a vancomicina en un 99 % lo cual concuerda, lo cual únicamente concuerda en el antibiótico mas no en el porcentaje de sensibilidad. (CISNEROS, 2014).

8. CONCLUSIONES

1) El agente causal de la sepsis neonatal en el servicio de neonatología del hospital Isidro Ayora de Loja fue el Estafilococo coagulasa negativo.

2) Predominó en este estudio, la sepsis neonatal temprana.

3) En sepsis neonatal temprana y sepsis tardía el Estafilococo coagulasa negativo resulto ser el más frecuente.

4) Respecto a sensibilidad antimicrobiana de los agentes etiológicos identificados en sepsis neonatal fueron Amikacina y Vancomicina.

9. RECOMENDACIONES

- El Ministerio de Salud pública del Ecuador debe continuar permanentemente la capacitación sobre las normas de Bioseguridad dirigidas y aplicación de los protocolos del Cuidado Obstétrico y Neonatal Esencial (CONE) en diferentes hospitales del país particularmente en el Hospital Isidro Ayora de Loja.

- El personal de salud del hospital Isidro Ayora de Loja, debe realizar cursos, talleres y/o difusión de información con respecto a las normas de Bioseguridad, en los servicios de Neonatología y Ginecobstetricia.

- La Universidad Nacional de Loja continúe fortaleciendo y facilitando la actualización de sus docentes con la finalidad de albergar conocimiento actualizados en todos los ámbitos.

10. BIBLIOGRAFIA

AEP. (s.f de s.f de 2008). *Asociación Española de Pediatria* . (Segunda, Ed.) Obtenido de http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/21_0.pdf

Aguilar Maya, T. (2013). ng Factores de Riesgo y Consecuencias Clínicas. Caracterización del problema y sus estrategias de Intervención. *Revista chilena*, 19 4-4.

Alvarado, G., & Alcalá, K. (s,d de s,m de 2016). Características microbiológicas y terapéuticas de la sepsis neonatal confirmada en un hospital de Lima, Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, *33*(1), 74- 82. doi:10.17843/rpmesp.2016.331.2010

Alvarado, G., Alcalá, K., Abarca, D., & at. (s.d de s.m de 2016). ARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS Y TERAPÉUTICAS DE LA SEPSIS NEONATAL CONFIRMADA EN UN HOSPITAL DE LIMA, PERÚ. *REVISTA PERUANA DE MEDICINA EXPERIMENTAL Y DE SALUD PÚBLICA*, *33*(1), 74 - 82. Obtenido de http://www.rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/2010

Aponte, K. (s.f de Septiembre de 2014). FACTORES DE RIESGO DE SEPSIS NEONATAL EN RECIEN NACIDOS ATENDIDOS EN LOS SERVICIOS DE NEONATOLOGIA DE LOS HOSPITALES DEL CANTON DE LOJA. 73.

Avilés, T., Cabrera, P., Vintimilla, E., & at. (s,d de Octubre de 2015). FACTORES RELACIONADOS A SEPSIS NEONATAL UNIDAD DE NEONATOLOGÍA. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca*, *33*(2), 17-28. Obtenido de http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/25075/1/Tamara%20Alexandra%20Avil%C3%A9s%20Parra%20y%20otros.pdf

Bejarano, N., & Estay, K. (s,d de s,m de 2014). Patógeno mas común, sensibilidad antibiótica y factores de riesgo asociados a Sepsis Neonatal temprana y tardía en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Teodoro Maldonado Carbo en el periodo 2012 - 2014. *Trabajo de Titulación previo a la Obtención del Título de: MEDICO EN MEDICINA Y CIRUGIA*. Guayaquil, Guayas, Ecuador. Obtenido de http://repositorio.ucsg.edu.ec/bitstream/3317/4845/1/T-UCSG-PRE-MED-389.pdf

Bhurle, A., & Solabannavar, S. (s,d de July de 2014). Neonatal Septicemia Isolates and Antibiotic Susceptibility Pattern in a Tertiary Care Hospital in North Karnataka. *International Journal of Health Information and Medical Research*, *1*, 25 - 29. Obtenido de file:///E:/Downloads/26-47-1-SM.pdf

Breurec, S., Bouchiat, C., Sire, J.-M., & at. (20 de octubre de 2016). High third-generation cephalosporin resistant Enterobacteriaceae prevalence rate among neonatal infections in Dakar, Senegal. *BMC Infectious Diseases*, *16*, 587. doi:10.1186/s12879-016-1935-y

Calderón, M., & Lozano, D. (s,d de s,m de 2013). Perfil Microbiológico de los Aislamientos Bacterianos Obtenidos en Hemocultivos de Pacientes con Sepsis. *Revista Peruana de Pediatría*, *3*(66), 140. Obtenido de http://www.pediatriaperu.org/files/Revista_SPP_-_2013_-_N_3.pdf

Camacho, A., Spearman, P., & Stoll, B. (s.d de s.m de 2013). Neonatal Infectious Diseases: Evaluation of Neonatal Sepsis. *Pediatric Clinics of North America, 60* (2), 367–389. doi:10.1016/j.pcl.2012.12.003

CISNEROS, F. (s,d de s,m de 2014). SEPSIS NEONATAL Y SUSCEPTIBILIDAD ANTIBIÓTICA EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATAL. *TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRIA*, 1 - 50. LIMA, LIMA, Perú: s,e. Obtenido de http://www.repositorioacademico.usmp.edu.pe/bitstream/usmp/1416/1/Cisneros_fa.pdf

Cordova, R. D., & Webster, A. M. (s.f de Octubre de 2012). Sepsis Neonatal Tardia. *Revista Medica de la Universidad del Azuay, 8*(2), 29. Obtenido de http://dspace.uazuay.edu.ec/bitstream/datos/85/1/09245.pdf

Coronell, C., & Pérez, W. (s,d de Octubre-Diciembre de 2009). Sepsis neonatal. (s.e, Ed.) *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría, XXIII* (90), 57. Obtenido de http://www.medigraphic.com/pdfs/revenfinfped/eip-2009/eip094f.pdf

DIARIO LA HORA . (13 de marzo de 2011). Áreas de neonatología, vulnerables. *Neonatos en Peligro*.

Flores, H. H., & Maida, C. (2009). Identificación molecular de bacterias causales de sepsis neonatal. *Acta Pediátrica de México*, 148 - 155. Obtenido de http://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2009/apm093d.pdf

Gaitán, C., & Camacho, G. (s,d de agosto de 2014). SEPSIS NEONATAL. *Sociedad Colombiana de Pediatria, 13*(2), 7. 26. Obtenido de https://scp.com.co/precop-old/pdf/2_1.pdf

Gavilanes, C. (s,d de diciembre - febrero de 2013 - 2014). Identificación de los factores maternos asociados a sepsis neonatal temprana. *Identificación de los factores maternos asociados a sepsis neonatal temprana. Estudio realizado en el Hospital Teodoro Maldonado*. Guayaquil, Guayas, Ecuador.

Genes, L., Lacarrubba, J., Mir, R., Céspedes, E., & Mendieta, E. (s,d de agosto de 2013). Sepsis neonatal. Caracterización en Recién Nacidos de muy bajo peso. Experiencia de once años. *Scielo Paraguay, 40*(2), 145- 154. Obtenido de http://scielo.iics.una.py/scielo.php?pid=S1683-98032013000200005&script=sci_arttext

INEC. (s.f de s.f de 2011). *Anuario de Estadisitcas Vitales: Nacimientos y Defunciones.* Obtenido de http://www.inec.gob.ec/inec/index.php?option=com_content&view=article&id=311&Itemid=403&lang=es

INEC. (s.f de s.f de 2013). *Anuario de Estadísticas Hospitalarias: Egresos y Camas.* Obtenido de http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Estadisticas_Sociales/Ca

Leal, Y., Nemegyei, J., Velázquez, J., Quiab, U., & at. (12 de June de 2012). Risk factors and prognosis for neonatal sepsis in southeastern Mexico: analysis of a four-year historic cohort follow-up. *BMC Pregnancy and Childbirth, 12*(48), 1- 9. doi:10.1186/1471-2393-12-48

Lona, J., & Verdugo, M. (s,d de agosto de 2015). Etiología y patrones de resistencia antimicrobiana en sepsis neonatal temprana y tardía, en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal. *Archivos Argentinos de Pediatria, 113*(4), 317-323. Obtenido de http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752015000400007

Madhur, C., Prakash, R., Sharan, H., & et. (30 de september de 2013). “Neonatal Sepsis”: Bacteria & their Susceptibility Pattern towards Antibiotics in Neonatal Intensive Care Unit. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR, 7*(11), 2511–2513. doi:10.7860/JCDR/2013/6796.3594

Mai, J., Zhu, M., Chen, C., He, X., & Lin, Z. (2012 de september de 2010). linical characteristics of neonatal Klebsiella pneumoniae sepsis and the antibiotic sensitivity pattern of strains. *US National Library of Medicine National Institutes of Health, 9*, 700 - 703. Obtenido de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20849717

MSP. (s.f de s.f de 2008). *MSP ECUADOR*. Obtenido de http://www.prenatal.tv/lecturas/ecuador/3.%20Componente%20Normativo%20Neonatal%20CONASA.pdf

MSP, E. (2015). *SEPIS NEONATAL Guia de Práctica Clínica.* Quito, Pichincha, Ecuador: El Telégrafo EP. doi: 978-9942-07-976-3

NAZEER, S., & JOSEPH, S. (s,d de October de 2012). NEONATAL SEPSIS: ANTIBIOTIC SENSITIVITY & RESISTANCE PATTERN OF COMMONLY ISOLATED PATHOGENS IN A NEONATAL INTENSIVE CARE. *International Journal of Pharma and Bio Sciences, 3*(4), 802 - 809 . Obtenido de http://www.ijpbs.net/vol-3/issue-4/Pharma/86.pdf

Oeser, C., Lutsar, I., & at. (30 de July de 2013). Clinical trials in neonatal sepsis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 68*(12), 2733 –2745. doi:10.1093/jac/dkt297

OMS. (s.f de s.f de 2013). *ESTADISTICAS SANITARIAS MUNDIALES.* Obtenido de OMS: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/82218/1/9789243564586_spa.pdf

Oswaldo, R., Lona, J., & Quiles, A. (s,d de agosto de 2015). Sepsis neonatal temprana, incidencia y factores de riesgo asociados en un hospital público del occidente de México. *Revista Chilena de Infetologia, 32*(4), 387- 391. Obtenido de http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182015000500003

Patiño, N. C. (s.f de s.f de 2007). Sepsis Neonatal. *REVISTA DE LA SOCIEDAD BOLIBIANA DE PEDIATRIA, 46*(3), 225 - 233. Obtenido de http://www.ops.org.bo/textocompleto/rnsbp07460309.pdf

R, D. C., Giacominl, C., & Soilbelman, R. (s,d de septiembre de 2010). NEONATAL SEPSIS AND SEPTIC SHOCK: Concepts Update and Review. *Revista Brasileña de Terapia Intensiva, 22*(3), 280-290. Obtenido de http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2010000300011

Rodríguez, Y., Álvarez, A., Castillo, A., & at. (s,d de s,m de 2016). Caracterización clínica, microbiológica y epidemiológica en neonatos con infecciones relacionadas con la atención sanitaria. *REVISTA CUBANA DE PEDIATRIA, 88*(2), 182-194 . Obtenido de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312016000200007

Saltigeral, P., & Valenzuela, A. (s,d de abril - junio de 2007). Agentes causales de sepsis neonatal temprana y tardía: una revisión de diez en el “Hospital Infantil Privado”. *REVISTA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS EN PEDIATRÍA, XX* (80), 100. Obtenido de http://www.medigraphic.com/pdfs/revenfinfped/eip-2007/eip072e.pdf

Santos, R. E. (s.f de s.f de 2014). ETIOLOGIA BACTERIANA DE SEPSIS NEONATAL TARDIA EN EL HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO 2010- 2013. *Sociedad Peruana de Pediatria, xx*(34), 1- 35. Obtenido de http://dspace.unitru.edu.pe:8080/xmlui/handle/123456789/383

Shehab, E., Adel, M., Reda, M., & Hassan, R. (10 de February de 2015). Epidemiology of Neonatal Sepsis and Implicated Pathogens: A Study from Egypt. (P. M. Tulkens, Ed.) *BioMed Research International, 2015*, 11. doi:dx.doi.org/10.1155/2015/509484

Sola, A. (2011). *Sepsis Neonatal.* Buenos Aires: Edimed.

Useche, J., & Núñez, E. (s,d de diciembre de 2012). Agentes implicados en infección neonatal nosocomial. *Salus"Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo", 16*(3), 33. Obtenido de http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1316-71382012000300008

Vaca, D. (s.d de s.m de 2015). “FACTORES DETERMINANTES DE SEPSIS NEONATAL EN PACIENTES DEL ÁREA DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL ISIDRO AYORA LOJA PERIODO ENERO – MAYO DEL 2014". Loja, Loja, Ecuador: s.e. Obtenido de https://dspace.unl.edu.ec/jspui/bitstream/123456789/12610/1/TESIS%20DIONICIO%20VACA.pdf

Vera, R. D. (1 de Abril de 2012). *"Prevalencia de sepsis neonatal y factores asociados en el servicio de neonatologia, hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca 2012"*. Obtenido de http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/3281/1/MEDP12.pdf

Vergnano, S., Sharland, M., Kazembe, P., & at. (s,d de mayo de 2005). Neonatal sepsis: an international perspective. *Dis Child Fetal Neonatal, 90*(3), 220–224. doi:doi: 10.1136/adc.2002.022863

Zea, A., & Ochoa, T. (20 de January de 2015). Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. (O. U. Press, Ed.) *Journal of Tropical Pediatrics, 61*, 1 - 13. doi: 10.1093/tropej/fmu079

Zea, A., Turin, C., & Ochoa, T. (1 de Abril de 2014). Unificando los criterios de sepsis neonatal tardía: propuesta de un algoritmo de vigilancia diagnóstica. (R. p. publica, Ed.) *NCBI Web Site, 31*(2), 358–363. Obtenido de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4320120/

11. ANEXOS

Anexo #1

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA
AREA DE LA SALUD HUMANA
CARRERA DE MEDICINA

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

TEMA TESIS

"AGENTE ETIOLÓGICO DE SEPSIS NEONATAL EN EL HOSPITAL ISIDRO AYORA DE LOJA EN EL PERIODO ENERO 2015 A JUNIO 2016"

Responsable: Annie Rubio Fecha:

1. IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE

Historia Clínica:

Edad gestacional: Género: Edad de vida:

Fecha de ingreso: Fecha de egreso:

2. DIAGNÓSTICO

2.1.Hemocultivo

Positivo	Negativo	Sin resultado o no realizado

2.1.1 Positivo

# de orden	Gérmenes	Sensibilidad	Resistencia

Anexo # 2

PRINCETON LANGUAGE ACADEMY

LIC. PAULA XIMENA VIVANCO ARAUJO
CC. 1103594980
TRADUCTORA E INTÉRPRETE CERTIFICADA

Mediante el presente documento:

CERTIFICO:

a) Haber realizado la traducción directa (español – inglés) del resumen de la tesis de grado de medicina general denominada: "AGENTE ETIOLÓGICO DE SEPSIS NEONATAL EN EL HOSPITAL ISIDRO AYORA DE LOJA EN EL PERIODO ENERO 2015 A JUNIO 2016", presentada a mi persona el día 9 de febrero del año 2017, por su autora, Srta. Annie Catherin Rubio Medina, con pasaporte N° 5875824, constando de 1 página y 219 palabras en total.

b) Haber desarrollado dicha traducción de acuerdo a los estándares de la traducción profesional especializada, de acuerdo al lenguaje específico de las áreas académica y de investigación, así como al vocabulario técnico del área de la medicina, por lo que el documento por mí presentado representa una traducción fiel y precisa del original. Todo lo cual se corrobora mediante mis dos sellos en el presente certificado y la foja en la que consta la traducción.

c) Haber presentado el documento en formato digital y en físico, con los sellos correspondientes, para que el cliente haga uso del mismo de la manera que considere conveniente.

Es todo cuanto puedo certificar en honor a la verdad.

Loja, 9 de febrero de 2017

Lic. Paula X. Vivanco A.
TRADUCTORA E INTÉRPRETE
Fecha: 09 FEB 2017

González Suárez 10-56 y Juan José Peña (Subiendo al Colegio de Ingenieros)
0983795625 2588404
princetonlanguage2016@gmail.com
Princeton Language Academy
@princetonlanguage
www.princetonlanguage.com

Anexo # 3

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA
ÁREA DE LA SALUD HUMANA
COORDINACIÓN CARRERA DE MEDICINA

Autorizado
Oficio 2016-0162-IT
29/09/2016
Ing. Ana Sola

MEMORÁNDUM Nro.01749 CCM-ASH-UNL

PARA: Ing. Byron Guerrero Jaramillo
GERENTE DEL HOSPITAL ISIDRO AYORA LOJA

DE: Dra. Elvia Raquel Ruiz B.,Mg.Sc.
COORDINADORA DE LA CARRERA DE MEDICINA

FECHA: 15 de septiembre 2016

ASUNTO: **Solicitar autorización para desarrollo de trabajo de investigación**

HOSPITAL GENERAL "ISIDRO AYORA" COORDINACIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN

Por medio del presente, me dirijo a usted con la finalidad de expresarle un cordial y respetuoso saludo, deseándole éxito en el desarrollo de sus delicadas funciones.

Aprovecho la oportunidad para solicitarle de la manera más respetuosa, se digne conceder su autorización para que la **Srta. Annie Catherin Rubio Medina**, estudiante de la Carrera de Medicina Humana de la Universidad Nacional de Loja, pueda tener acceso a la revisión de las historias clínicas de pacientes diagnosticados con sepsis neonatal en el servicio de Neonatología y Área de Estadísticas; información que le servirá para la realización de la tesis: titulado **"AGENTE ETIÒLÓGICO DE SEPSIS NEONATAL EN EL HOSPITAL ISIDRO AYORA DE LOJA EN EL PERIODO 2015"**, trabajo que lo realizará bajo la supervisión del **Dra. Marcia Mendoza Merchán,** Catedrática de esta Institución.

Por la atención que se digne dar al presente, le expreso mi agradecimiento personal e institucional.

Atentamente,

Dra. Elvia Raquel Ruiz B.,Mg.Sc.
COORDINADORA DE LA CARRERA DE MEDICINA
DEL ÁREA DE LA SALUD HUMANA - UNL
C.c.- Archivo

Sip.

HOSPITAL GENERAL ISIDRO AYORA
RECIBIDO
Loja 29/9/16 Hora 9:59
Firma: JRM
SECRETARIA DE GERENCIA

DIRECCION: AV. MANUEL IGNACIO MONTEROS
TELEFONO: 2571379 EXT. 17 TELEFAX: 2573480

Anexo # 4

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA
FACULTAD DE LA SALUD HUMANA
CARRERA DE MEDCINA HUMANA

C E R T I F I C A:

Que la **Srta. Annie Catherin Rubio Medina,** egresado de la Carrera de Medicina Humana hizo la entrega del Artículo de Tesis denominada **"AGENTE ETIOLÓGICO DE SEPSIS NEONATAL EN EL HOSPITAL ISIDRO AYORA DE LOJA EN EL PERIODO ENERO 2015 A JUNIO 2016",** como requisito para la sustentación de su Tesis Pública.

Lo certifico en honor a la verdad

Loja, 21 de Febrero de 2017

Ing. Teresa de la Nuve Ordoñez
SECRETARIA DE LA COORDINACION
CARRERA DE MEDICINA DEL ASH DE LA UNL

Universidad Nacional de Loja
Coordinacion Carrera de Medicina