

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**ADHERENCIA A LAS GUÍAS DE LA ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRÍA  
PARA EL TRATAMIENTO DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA**

**LETICIA MARGARITA GARCÍA VELÁSQUEZ**

**Tesis**

**Presentada ante las autoridades de la Escuela de Estudios de Postgrado  
de la Facultad de Ciencias Médicas  
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Neonatología  
Para obtener el grado de Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en  
Neonatología**

**ENERO 2018**



ESCUELA DE  
ESTUDIOS DE  
POSTGRADO

# Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.444.2017

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Leticia Margarita García Velásquez

Registro Académico No.: 100020116

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Neonatología**, el trabajo de TESIS ADHERENCIA A LAS GUÍAS DE LA ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRÍA PARA EL TRATAMIENTO DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA

Que fue asesorado: Dra. Evelyn Cotto M. MSc.

Y revisado por: Dra. Ana Lucrecia Romero Escribá MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **enero 2018**

Guatemala, 24 de noviembre de 2017



Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.

Director  
Escuela de Estudios de Postgrado



Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.

Coordinador General  
Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com



ESCUELA DE  
ESTUDIOS DE  
POSTGRADO

# Facultad de Ciencias Médicas

## Universidad de San Carlos de Guatemala

Guatemala, 10 de Octubre de 2017

Doctor

**Byron Humberto Arana González**

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Neonatología

Hospital General San Juan de Dios

Presente

Respetable Dr. Arana:

Por este medio, informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presentan la doctora **LETICIA MARGARITA GARCÍA VELÁSQUEZ**, Carné No. 100020116 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Neonatología el cual se titula: **"ADHERENCIA A LAS GUÍAS DE LA ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRÍA PARA EL TRATAMIENTO DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA"**.

Luego de la asesoría, hago constar que la Dra. **García Velásquez** ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior, emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo que está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Dra. Evelyn Cotto M. MSc.  
Asesora de Tesis



# Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

Guatemala, 10 de Octubre de 2017

Doctor

**Byron Humberto Arana González**

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Neonatología

Hospital General San Juan de Dios

Presente.

Respetable Dr. Arana:

Por este medio, informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta la doctora **LETICIA MARGARITA GARCÍA VELÁSQUEZ** Carné No. 100020116 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Neonatología el cual se titula: **"ADHERENCIA A LAS GUÍAS DE LA ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRÍA PARA EL TRATAMIENTO DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA"**.

Luego de la revisión, hago constar que la Dra. **García Velásquez**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior, emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo que está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Dra. Ana Lucrecia Romera Escribá. MSc.

Revisora de Tesis

## **AGRADECIMIENTOS**

A todos esos pacientes que me han dado la oportunidad de aprender con ellos y de ellos para poder llegar a ser Neonatóloga. Especialmente a Marínés.

## ÍNDICE

	Página
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	3
2.1. El Sistema Inmune	3
2.1.1. El Sistema Hematopoyético	4
2.1.2. Inmunidad Innata	5
2.1.2.1. Inmunidad Innata Celular	5
2.1.2.1.1. Neutrófilos Polimorfonucleares	5
2.1.2.1.2. Sistema Fagocítico Mononuclear	7
2.1.2.1.3. Células Asesinas o Natural Killer	8
2.1.2.2. Inmunidad Innata Humoral	9
2.1.2.2.1. Opsoninas	10
2.1.2.2.2. Citoquinas	12
2.1.3. Inmunidad Adquirida	17
2.1.3.1. Linfocitos T	17
2.1.3.2. Linfocitos B	19
2.1.3.3. Inmunoglobulinas	20
2.2. Sepsis Neonatal	21
2.2.1. Epidemiología	21
2.2.2. Vías de transmisión	23
2.2.3. Etiología	23
2.2.3.1. Estreptococo del Grupo B	24
2.2.3.2. Escherichia Coli	26
2.2.3.3. Lysteria Monocitogenes	26
2.2.3.4. Otros agentes	27
2.2.4. Factores de riesgo	27
2.2.5. Fisiopatología	27
2.2.6. Manifestaciones clínicas	28
2.2.7. Diagnóstico	29
2.2.8. Prevención	32
2.2.9. Manejo	33
2.3. Corioamnionitis	38
2.4. Proteína C Reactiva (PCR)	39

2.5. Procalcitonina	40
2.6. Hospital General San Juan de Dios y Sección de Neonatología	41
III. OBJETIVOS	43
3.1. Objetivo General	43
3.2. Objetivos Específicos	43
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	44
4.1. Tipo de estudio	44
4.2. Población	44
4.3. Selección y tamaño de la muestra	44
4.4. Unidad de análisis	44
4.5. Criterios de inclusión y exclusión	44
4.6. Variables estudiadas	45
4.7. Operacionalización de las variables	45
4.8. Instrumentos utilizados para la recolección de información	48
4.9. Procedimientos para la recolección de información	48
4.10. Procedimientos para garantizar aspectos éticos de la investigación	49
4.11. Procedimientos de análisis de la información	49
V. RESULTADOS	50
VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	59
6.1. Conclusiones	63
6.2. Recomendaciones	63
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65
VIII. ANEXOS	70

## ÍNDICE DE TABLAS

	Página
1. Valores normales de líquido cefalorraquídeo	31
2. Dosis de Ampicilina según edad gestacional y días de vida	34
3. Dosis de Gentamicina según edad gestacional y días de vida	34
4. Intervalos sugeridos de dosis de Gentamicina según concentraciones séricas terapéuticas	35
5. Manejo de sepsis neonatal temprana según factores de riesgo y edad gestacional	36
6. Recién nacidos según género y edad gestacional con sepsis temprana	50
7. Recién nacidos con diagnóstico de sepsis temprana según edad gestacional	52
8. Pacientes con antecedente materno de corioamnionitis	53
9. Exámenes realizados según edad gestacional para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana	54
10. Pacientes a quienes se les realizó reactante de fase aguda	56
11. Pacientes a quienes se les realizó punción lumbar	57
12. Duración del tratamiento antibiótico antes del egreso	58

## ÍNDICE DE GRÁFICAS

	Página
1. Recién nacidos según género y edad gestacional con sepsis temprana	51
2. Recién nacidos con diagnóstico de sepsis temprana según edad gestacional	52
3. Pacientes con antecedente materno de corioamnionitis	53
4. Exámenes realizados según edad gestacional para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana	55
5. Pacientes a quienes se les realizó reactante de fase aguda	56
6. Pacientes a quienes se les realizó punción lumbar	57
7. Duración del tratamiento antibiótico antes del egreso	58

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Determinar el porcentaje de utilización de las guías de la Academia Americana de Pediatría para el manejo y tratamiento de la sepsis neonatal temprana en la Sección de Neonatología del Hospital General San Juan de Dios. **METODOLOGÍA:** Estudio de tipo descriptivo, retrospectivo en el cual se revisaron 136 expedientes correspondientes al año 2016 con diagnóstico único de sepsis neonatal temprana, llenando una hoja de recolección de datos para cada expediente, en donde se consideró la edad gestacional y factores de riesgo de cada paciente, como: corioamnionitis, ruptura prematura de membranas ovulares mayor a 18 horas y profilaxis intraparto inadecuada, así como el manejo para sepsis que se utilizó en cada caso, basándose en las normas de la Academia Americana de Pediatría. Se agruparon los pacientes en tres categorías: prematuros con factores de riesgo, a término con corioamnionitis, y a término con ruptura de membranas mayor de 18 horas y/o profilaxis intraparto inadecuado. **RESULTADOS:** Se observó que en el 100% de los pacientes se utilizaron las guías de la Academia Americana de Pediatría para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana. El 100% de los pacientes fueron ingresados a la Unidad de Neonatología con cobertura antibiótica de primera línea de acuerdo a las guías de la Academia de Pediatría y se les dio egreso entre 4 y 12 días de haber cumplido tratamiento antibiótico. **CONCLUSIONES:** Al 100% de los pacientes se le realizó hematología a su ingreso y al 70% algún reactante de fase aguda. De la muestra total, 65% pacientes ameritaban hemocultivo, el cual se realizó al 40%.

## I. INTRODUCCIÓN

La Academia Americana de Pediatría define la sepsis neonatal temprana como una infección del torrente sanguíneo o meninges probada por cultivo, y que se presenta en recién nacidos menores de 72 horas de vida.(1) Considerada de alta morbilidad y mortalidad a nivel mundial, ya que se presenta en 1 a 2 niños por cada 1,000 nacidos vivos en países desarrollados y hasta en 20 por cada 1,000 nacidos vivos en países en vías de desarrollo. (2,6)

Según estadísticas del Hospital General San Juan de Dios, este diagnóstico ocupa el 15% de los ingresos a la Sección de Neonatología, siendo la 4ª causa de morbilidad y la 6ª de mortalidad. En el año 2016, de 8,285 nacimientos, 136 fueron ingresados con diagnóstico único de sepsis neonatal temprana, representando el 1.64% de todos los ingresos a la Sección de Neonatología.

Actualmente en la Sección de Neonatología se cuenta con un protocolo realizado en el año 2016 acerca del manejo de esta patología, el cual está basado en la guía para el diagnóstico y manejo de la sepsis que publicó en el año 2012 la AAP.

El objetivo principal de este estudio de investigación fue determinar el porcentaje de la utilización de estas guías de la AAP para el manejo y tratamiento de la sepsis neonatal temprana en el Hospital General San Juan de Dios, determinando así que pacientes tuvieron la impresión clínica de sepsis temprana que se les realizaron estudios complementarios, cuántos tuvieron factores de riesgo para sepsis temprana, cuántos tuvieron cultivos positivos para gérmenes causantes de sepsis temprana, y de todos éstos, a cuántos se les realizó los laboratorios y pruebas diagnósticas que dictan las guías de la AAP.

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en donde se tomó como muestra a todos los pacientes ingresados con el único diagnóstico de sepsis neonatal temprana a la Sección de Neonatología durante el año 2016, los cuales fueron un total de 136 pacientes, a término y pre término.

De los 136 expedientes evaluados se observó que el 51% (70 pacientes) fueron de género masculino, 49% (66 pacientes) de género femenino, 88% (117 pacientes) fueron recién

nacidos a término y 14% (19 pacientes) pre término. Acerca de los factores de riesgo se encontró que el 7% (9 pacientes) tuvieron antecedente materno de corioamnionitis diagnosticada clínicamente (fiebre materna, alteración en laboratorios, dolor a la palpación uterina, liquido fétido), 15% (20 pacientes) ruptura prematura de membranas mayor de 18 horas y 98% (133 pacientes) profilaxis intraparto inadecuada. Todos los recién nacidos fueron ingresados a la Sección de Neonatología con cobertura antibiótica de primera línea, Ampicilina y Gentamicina, el 100% (136 pacientes) con hematología, 70% (95 pacientes) con un reactante de fase aguda, sea PCR o procalcitonina y de los 84 pacientes que sí requerían hemocultivo, se le realizó al 40% de ellos que correspondió a 34 pacientes. El 100% de la muestra utilizó las guías de la AAP para el diagnóstico y manejo de la sepsis neonatal temprana, sin embargo solo el 4% cumplió a cabalidad el protocolo, correspondiendo esto a 6 pacientes, mientras que el otro 96% no cumplió a cabalidad con el manejo establecido, debido a que no se realizaron todos los exámenes complementarios, lo que retrasa el egreso temprano según norma de AAP, si pruebas de laboratorio son negativas para sepsis.

Cabe mencionar que a pesar que todos los expedientes revisados utilizaron el protocolo establecido, una limitante importante para este estudio fue que a muchos pacientes no se les realizó reactante de fase aguda ni hemocultivo, exámenes de laboratorio que no se encontraron disponibles en los expedientes clínicos revisados en el archivo del Hospital General San Juan de Dios, ya que las normas establecidas por la AAP indican claramente que no solo debe realizarse hematología, sino también un reactante de fase aguda y los hemocultivos deberían realizarse en los pacientes con laboratorios ANORMALES. Los 136 pacientes fueron ingresados a UCIN, con cobertura antibiótica para cumplir tratamiento, y los egresos se dieron en un intervalo de 4 a 12 días.

## II. ANTECEDENTES

### 2.1. EL SISTEMA INMUNE

Para poder comprender a fondo cómo el recién nacido se prepara y lucha contra las infecciones neonatales, se debe conocer el rol del sistema inmune innato y adquirido. Si bien es cierto que los neonatos están predispuestos a padecer infecciones por virus, bacterias y hongos, esta investigación se enfocará en las bacterias que son las mayormente responsables de la sepsis neonatal temprana.

Por principios básicos, un individuo se vuelve inmune o protegido por reinfecciones en respuesta a un encuentro antigénico durante la infección inicial. Sin embargo en recién nacidos, especialmente en los pretérmino y bajo peso al nacer, el sistema inmunológico es inmaduro y carece de experiencia.(2,10)

El sistema inmunológico se divide en dos sistemas de defensa del huésped: el innato o no específico, y adquirido o específico.(10) Por definición, la inmunidad innata, que es la primera línea de defensa, incluye mecanismos que operan efectivamente sin exposición previa a un microorganismo o a sus antígenos. Dichos mecanismos incluyen barreras físicas, como piel y mucosas, y barreras químicas como el ácido gástrico y enzimas digestivas. La inmunidad adquirida incluye los sistemas mediados por células (linfocitos T) y humoral (linfocitos B).(11) Los dos sistemas inmunes se componen, cada uno, de elementos con la capacidad para llevar a cabo diferentes funciones protectoras. Algunas son células especializadas con defensas suministradas por células que en conjunto se conocen como inmunidad mediada por células o inmunidad celular, y el resto son macromoléculas solubles, generalmente proteínas, que se denominan inmunidad humoral.(12) Estos dos tipos de inmunidad actúan coordinadamente y dependen uno del otro para tener un efecto máximo en el huésped.

Toda respuesta inmunitaria es una secuencia de procesos que afecta a varios tipos celulares. Se desencadena cuando un antígeno ingresa al cuerpo y encuentra una clase especializada de células (células presentadoras de antígeno), que capturan el

antígeno y lo exhiben para poder ser reconocido por linfocitos T cooperadores específicos del antígeno. Estos se activan y promueven la activación de otros tipos de linfocitos, los cuales ya activados proliferan y realizan sus funciones secretoras específicas inactivando o eliminando al antígeno.(12)

Estas respuestas pueden ser tanto localizadas como sistémicas, pero casi siempre son específicas ya que se centralizan en el antígeno originando poco o ningún daño a los tejidos normales del huésped. Estas respuestas se controlan y terminan después que se elimina el antígeno en cuestión.(12)

Todas las células que provienen de células madre sufren de hematopoyesis, la cual se define como el proceso de la producción de células sanguíneas. Las células se derivan de las células madre pluripotenciales, que producen células progenitoras mieloides y linfoideas, quienes a su vez producen células más específicas como por ejemplo linfocitos, granulocitos macrófagos, megacariocitos, eritrocitos, las cuales se expanden posteriormente y se diferencian por factores de crecimiento eritropoyético.(13)

#### 2.1.1. El sistema hematopoyético

La hematopoyesis es específica de los tejidos. Las primeras células en aparecer en el embrión están formadas en el saco vitelino y entre las semanas cuatro y seis de gestación éstas células inician a producirse en el hígado hasta tres o cuatro días antes del nacimiento, cuando las células circulantes llegan hacia el bazo y la médula ósea. Las únicas células maduras que se forman durante este tiempo son macrófagos y un raro número de megacariocitos. El sitio anatómico en el cual las células primordiales se juntan para formar gónadas y mesonefro se llama la región aorta – gónada – mesonefro, región en la cual las células madre emergen en el embrión.(13)

Luego del nacimiento, el hígado disminuye la producción de células hematopoyéticas y ya no funciona como un sitio hematopoyético primario a las dos a tres semanas de edad, cuando ya el bazo y la médula ósea sirven como sitios de producción celular de por vida.(13)

## 2.1.2. Inmunidad Innata.

Este tipo de inmunidad abarca tanto componentes celulares como humorales. Como se mencionó anteriormente, se compone de barreras físicas y células fagocíticas. Los componentes celulares son los neutrófilos polimorfonucleares, fagocitos mononucleares y células asesinas (natural killer). Los componentes humorales son el sistema del complemento, fibronectina, proteína C reactiva, lactoferrina, colectinas, citoquinas y quimiocinas como interleucinas, interferón, factor de necrosis tumoral y factor activador de plaquetas.(10)

La inmunidad innata es la defensa más primitiva del huésped, y sus mecanismos son la ingestión y la muerte de bacterias por células fagocíticas. Se refiere a todas las medidas de resistencia congénitas que se activan y operan desde la primera vez que el cuerpo se enfrenta a un patógeno, no requiere de una exposición previa, ni se modifica con exposiciones repetidas.(11,12)

### 2.1.2.1. Inmunidad Innata Celular

#### 2.1.2.1.1. Neutrófilos polimorfonucleares.

Los neutrófilos provienen de una célula progenitora llamada macrófago – granulocito unidad formadora de colonias, CFU – GM por sus siglas en inglés, la cual se diferencia en polimorfonucleares y monocitos. El ciclo de un neutrófilo se divide en tres fases según el tiempo en que se encuentre en 1) la médula, 2) la sangre y 3) en los tejidos. Una vez el neutrófilo madura ya no puede dividirse y se queda en la médula ósea con el propósito de madurar y ser almacenado como célula de reserva. Cuando los polimorfonucleares maduros salen de la médula, circulan por seis a ocho horas

antes de migrar hacia los tejidos en donde viven por 24 horas más.(11,12)

Al nacer, los neutrófilos polimorfonucleares presentan un pico máximo en las 12 a 24 horas y luego disminuyen hacia las 72 horas a valores que se mantienen estables durante el período neonatal. En los a término se obtienen valores de  $1500/\text{mm}^3$  mientras que en los pretérmino pueden ser hasta de  $1100/\text{mm}^3$ , por lo que se considera neutropenia un recuento menor a  $1500/\text{mm}^3$ .(11)

Los polimorfonucleares son la mayor defensa efectiva de fagocitos de la defensa del huésped, por lo que cuando los microorganismos penetran las barreras cutánea o mucosa, los macrófagos y polimorfonucleares aparecen en los tejidos junto con otros sistemas de defensa como el complemento y así liberan factores para alterar la morfología y la función del área de infección.(10)

Los neutrófilos presentan diferentes procesos que son complejos para su funcionamiento óptimo. Dichos procesos son la adhesión, quimiotáxis, fagocitosis, y por último su actividad microbicida. La adhesión corresponde a su unión con las células endoteliales para poder así llegar a los sitios de inflamación, produciendo cambios hemodinámicos y bioquímicos en los vasos sanguíneos. La quimiotáxis se define como la migración directa de los polimorfonucleares hacia el origen de la sustancia quimioatrayente. Cuando los PMN de los neonatos a término son estimulados con factores quimiotácticos, el proceso de adhesión está disminuido, observándose mayores déficits en los pretérmino. La fagocitosis es el proceso de la ingestión de partículas ya opsonizadas. Este proceso se encuentra normal en todos los recién nacidos, sin embargo bajo condiciones de estrés

puede estar alterada. Y por último la actividad microbicida que se refiere a la muerte de los microorganismos infectantes por mecanismos oxígeno dependientes e independientes. Ésta es normal en los recién nacidos a término y pretérmino a menos que estén críticamente enfermos y bajo estrés, en donde se encuentran defectos en la muerte de microorganismos como Streptococos del grupo B, *E. coli* entre otros.(11)

#### 2.1.2.1.2. Sistema fagocítico mononuclear.

Este sistema compromete los monocitos precursores, circulantes y macrófagos maduros. Luego de salir de la médula ósea circulan por 72 horas y luego migran hacia los tejidos en donde se diferencian hacia macrófagos los cuales viven por meses en los tejidos. Dicha diferenciación incluye el aumento en el diámetro, mayor número de gránulos citoplásmicos y vacuolas además del aumento de los receptores de superficie y mejor actividad fagocítica.<sup>1</sup> Los macrófagos constituyen el 70% de las células sanguíneas presentes en el hígado antes que éste sea el mayor sitio de hematopoyesis. Posteriormente los eritroblastos aumentan en número y se vuelven predominantes, disminuyendo los macrófagos a un 1 - 2% en las células. Los monocitos no aparecen en la sangre fetal hasta el quinto mes de gestación, sin embargo a las 30 semanas aumentan a un 3 - 7% en la sangre circulante, y al nacimiento y durante el período neonatal sus concentraciones exceden los 500/mm<sup>3</sup>.(11)

Los fagocitos mononucleares, al igual que los polimorfonucleares también presentan procesos de adhesión, fagocitosis y actividad microbiana. La adhesión

está disminuida en los neonatos en comparación de los adultos, presentando deficiencias de su acumulación en los tejidos enfermos. La quimiotaxis también se encuentra disminuida y esto persiste durante la niñez temprana, encontrándose normal en sangre del cordón pero no así en sangre periférica. La fagocitosis se da por medio de pinocitosis, lo que produce una translocación del fagosoma hacia el interior de la célula. En los recién nacidos este proceso está presente pero está disminuido. Y por último, la actividad microbicida se realiza por generación de intermediarios dependientes de oxígeno. Los macrófagos tienen una función microbicida reducida, lo que permite a las células que remuevan pequeños números de microorganismos de los tejidos sin producir daño tisular extenso. Esto es normal durante el período neonatal.(11)

#### 2.1.2.1.3. Células Asesinas o natural killer

Estas células aparecen en el hígado desde las 5 semanas de gestación y corresponden casi al 15% de la sangre periférica en los adultos y se pueden encontrar en diferentes tejidos incluyendo el hígado, la cavidad peritoneal, placenta y médula ósea. Se forman en la médula ósea desde la célula madre de CD34 y necesita de IL-15 para su desarrollo y maduración, aunque también dosis altas de IL-2 pueden estimular su proliferación.(11,13)

Las natural killer tienen un rol esencial en controlar infecciones virales y erradicar células tumorales. Éstas reconocen las células infectadas y las elimina ya sea por muerte directa o por medio de síntesis de citoquinas y quimioquinas que activan varios componentes celulares de la inmunidad adaptativa, y expresan así el complejo mayor de histocompatibilidad.(11,13)

Los neonatos presentan una actividad celular deprimida. Su porcentaje en la sangre periférica es similar a la de los adultos, incluso el número al nacimiento es casi el doble de la de los adultos supuestamente por el mayor conteo de linfocitos. Una pequeña fracción de las natural killer fallan en la expresión de CD56 y muestran una pobre respuesta citolítica hacia las células diana. Esta citólisis está disminuida en el periodo neonatal. La actividad durante este período es de 30 - 80% del total de la del adulto. Esta inmadurez aumenta la susceptibilidad del recién nacido a infecciones, especialmente virales.(11,12,13)

#### 2.1.2.2. Inmunidad innata humoral.

La inmunidad innata también se acompaña de factores humorales, dados por enzimas y otras proteínas como la proteína C reactiva, lactoferrina y colectinas. Las características de estas proteínas son que se expresan durante toda la vida, sin importar si sus efectos protectores se requieren o no en un momento determinado. Además en períodos de mayor necesidad, se pueden producir en grandes cantidades sin modificar sus propiedades intrínsecas.(12)

La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda originalmente identificado por su habilidad de unión al antígeno polisacárido del neumococo, y similarmente al IgG tiene la habilidad de activar la vía clásica del sistema del complemento por su unión a C1q. El antígeno polisacárido que reconoce la PCR es expresado en varias bacterias y algunos hongos. Cuando la PCR se une al antígeno y se activa el sistema del complemento entonces el organismo es efectivamente opsonizado y hay un rápido aclaramiento que ocurre a través de los neutrófilos, monocitos y macrófagos por fagocitosis. Al pasar al apartado de diagnóstico para la sepsis neonatal temprana se abarcará más en el tema de la PCR.(11)

La lactoferrina es una glicoproteína que se une al hierro con carga positiva y se encuentra presente en gránulos específicos de los neutrófilos. Es liberada al fagosoma luego de la ingestión de la partícula y se deposita en la superficie de la membrana de la célula durante la degranulación. Tiene interacciones de adhesión y agregación a los neutrófilos, así como también producción de un intermediario de oxígeno reactivo y quimiotaxis. El cordón umbilical de los recién nacidos es profundamente deficiente en lactoferrina.(11)

Las colectinas son proteínas solubles que juegan un rol importante en la inmunidad innata. Incluyen las lectinas unidas a manosa, y también las proteínas A y D del surfactante. Se unen a las estructuras de carbohidratos de las bacterias gram positivas y gram negativas, a las levaduras, parásitos y algunos virus.(11,13)

#### 2.1.2.2.1. Oponinas.

Ya son parte de los componentes humorales de la inmunidad innata. Las oponinas son proteínas del plasma que contienen anticuerpos, fibronectina y componentes del sistema del complemento. Su actividad está dirigida hacia bacterias y hongos y está disminuida durante el período neonatal y mucho más en los niños prematuros. Se cree que esta disminución es debida por bajas concentraciones del complemento y de IgG e IgM.(11,13)

Los anticuerpos naturales pueden ser reactivos o autoreactivos en contra de varias bacterias, virus y hongos. Son los productos de linfocitos B-1 y sirven como una segunda línea de defensa. La mayoría de los anticuerpos son IgM y activa el sistema del complemento, aunque también pueden ser IgG e IgA.(13)

El sistema del complemento se compone de dos vías, la clásica y la alterna, y tiene tres efectos fisiológicos principales: 1) servir de puente entre las respuestas inmune innata y adquirida, 2) defensa contra infecciones bacterianas y 3) disponen de complejos inmunes y productos de inflamación. Este se encuentra en el complejo mayor de histocompatibilidad tipo III. Las funciones del sistema del complemento incluyen cinco: 1) amplificación de las respuestas inflamatorias asociadas a leucotrienos, 2) respuestas anafilácticas al liberar histamina, 3) quimioatracción y activación de neutrófilos y macrófagos, 4) opsonización de microbios y antígenos y 5) citólisis de las membranas celulares.(10)

Sus proteínas se sintetizan temprano en la gestación, encontrando síntesis de C2, C3, C4 y C5 entre las 8 y 14 semanas, no encontrando paso trasplacentario del mismo.(11)

La vía clásica está desencadenada primariamente por complejos antígeno – anticuerpo o por agregación de IgM o IgG, quienes forman los componentes de la cascada de la inflamación C3a y C5a y fragmentos de opsonización C3b e iC3b. La vía alterna está desencadenada por complejos de polisacáridos, lipoproteínas, componentes de la pared bacteriana, IgA de agregación, IgE y levaduras.(13)

Los neonatos tienen un espectro limitado de transmisión de anticuerpos a través de la placenta, recibiendo IgG pero no IgM, por lo que la vía clásica tiene muy poco valor al nacimiento y en los primeros días de vida. En muchos recién nacidos, la deficiencia funcional de la vía alterna, junto con la disminuida función de los polimorfonucleares es clínicamente relevante.(11)

La fibronectina es una glicoproteína de alto peso molecular que participa en los procesos de hemostasis, migración y diferenciación de la célula y fagocitosis. Se une a microorganismos tales como *Staphilococo aureus*, *Epidermidis* y *Streptococcus pyogenes* promoviendo sus interacciones con células fagocíticas ya que funcionan como ligandinas. Se encuentran niveles bajos en el plasma de los recién nacidos y también en la sangre del cordón, especialmente en los prematuros de 30 y 31 semanas de gestación. Así también, se puede encontrar disminuido en neonatos con dificultad respiratoria, asfixia perinatal, sepsis, y pacientes con trauma severo, choque séptico y quemaduras graves.(11,13)

#### 2.1.2.2.2 Citoquinas.

La generación y el mantenimiento de las respuestas inmunes adquiridas están controladas por glicoproteínas reguladoras y fosfolípidos que median las interacciones entre células. Estas citoquinas y quimioquinas son responsables de la generación de la respuesta inmune y de la diferenciación de una gran variedad de células inmunes y no inmunes. La habilidad del niño de generar un balance acertado de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias cuando se encuentra con una infección, permite que se recupere de la misma. Cuando este balance no se encuentra totalmente controlado, aumenta su morbilidad y mortalidad.(11)

La producción no regulada de citoquinas en los neonatos puede contribuir a patologías como por ejemplo enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar y lesión cerebral hipóxico – isquémica. Entre las citoquinas que producen los efectos antes descritos se encuentran las interleucinas, el

factor de necrosis tumoral, el factor activador de plaquetas y las quimiocinas.(11)

La interleucina 1 es producida por macrófagos y células parecidas a los macrófago, por células endoteliales y epiteliales. Tiene dos formas, la alfa y beta que se distribuyen con una variedad de células en diferentes concentraciones. Las formas IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$  son precursores de péptidos. Durante la inflamación la IL-1 regula la expresión de glicoproteínas de adhesión endotelial promoviendo la unión de los neutrófilos. Así mismo, la IL-1 promueve la formación de IL-6 e IL-8 y junto con el factor de necrosis tumoral alfa induce la producción de prostaglandina E2 en el hipotálamo aumentando así la temperatura corporal. También causa liberación de reactantes de fase aguda por el hígado, incluyendo anti-tripsina alfa, haptoglobina, PCR, proteína A amiloide, sistema del complemento y fibrinógeno.(11,13)

La interleucina 6 es secretada en una variedad de diferentes formas moleculares como resultado de una modificación post translacional y se produce primariamente por macrófagos y células mononucleares. Su síntesis como bien ya se mencionó es iniciada por otras citoquinas como IL-1, aunque también por factor de crecimiento plaquetario, factor de crecimiento epidermal, infecciones víricas y bacterianas, ácido ribonucléico (ARN), endotoxinas y APT.(11) La IL-6 promueve la función de las células T y B y participa en respuestas de fase aguda de la inflamación, haciendo que éstos aumenten, así como también aumenta la actividad de las células natural killer. Los monocitos de los recién nacidos a término producen cantidades adecuadas de IL-6 después de la estimulación de lipopolisacáridos, no así de IL-1. Las células del recién nacido prematuro tienen una

disminución en la producción sin importar el estímulo que tengan.(11,13)

La interleucina 8 tiene como función la atracción de neutrófilos a los sitios de inflamación y juega un importante rol en la defensa del huésped contra infecciones bacterianas. Está producida por las células epiteliales del timo del feto y su producción aumenta con IL-1. Está presente en sangre del cordón umbilical de niños nacidos con corioamnionitis y su expresión está disminuida en bebés con madres que han recibido esteroides para inducir la maduración fetal. Es importante para la neumonía neonatal.(13)

La interleucina 10 es un potente polipéptido antiinflamatorio sintetizado por monocitos, macrófagos, células T y células B en respuesta a bacterias, virus, hongos y parásitos. Su síntesis está aumentada por otras citoquinas como factor de necrosis tumoral, IL-1, IL-6 e IL-12. La IL-10 disminuye la síntesis de una gran variedad de citoquinas proinflamatorias y aumenta la producción de sus inhibidores. Su producción en neonatos está disminuida.(11)

La interleucina 11 se expresa en el sistema nervioso central y el tracto gastrointestinal. Las acciones hematopoyéticas incluyen la estimulación y proliferación de células madre primitivas y actúa en sinergismo con otras citoquinas para mejorar la proliferación y diferenciación de todas las líneas hematopoyéticas.(13)

La interleucina 12 es un importante componente de la respuesta temprana a infecciones microbianas. Aunque la principal fuente son los monocitos y macrófagos, otras células incluyendo las células B pueden producirla. La IL-12 induce la producción de interferón gamma por las células T y

natural killer, siendo éstos sus principales objetivos, y promueve la citotoxicidad celular y proliferación linfocítica. Está regulada por IL-10. Su transcripción y secreción en los neonatos está disminuida.(11,13)

La interleucina 18 está producida por monocitos, macrófagos, osteoclastos y keratinocitos y estimula la producción del interferón gamma. Su estructura es similar a la IL-1 y utiliza a las IL-12 y 18 para producir interferón. Al estimular también las natural killer aumentan automáticamente su actividad citotóxica. Así mismo estimula los CD4 de las células T y B para producir citoquinas y anticuerpos.(13)

Los interferones son citoquinas producidas por una variedad de células que funcionan tanto en la inmunidad innata como adquirida. Se dividen en tipo I que incluyen el interferón alfa (IFN- $\alpha$ ), beta (IFN- $\beta$ ) y el tipo II o inmunes con interferón gamma (IFN- $\gamma$ ). El IFN- $\alpha$  es el producto de fagocitos mononucleares y se conoce como un leucocito, mientras que el IFN- $\beta$  está producido por fibroblastos. El estímulo mayor para los interferones de tipo I son las infecciones virales. Por su parte, el IFN- $\gamma$  está producido por células T CD4 y CD8 y por Natural Killer y su producción ocurre luego de la estimulación por un antígeno y por la presencia de IL-2, IL-15 e IL-18. La síntesis de IFN- $\gamma$  está grandemente disminuida en neonatos, teniendo déficits en la producción y transcripción.(11,13)

El factor de necrosis tumoral (TNF-  $\alpha$ ) es uno de los principales mediadores de la respuesta inflamatoria y tiene un rol crítico en esta respuesta local a través de la activación celular y de la iniciación de la cascada de citoquinas. Su síntesis está desencadenada por endotoxinas, enterotoxinas,

síndrome de choque séptico, virus, C5a, antígenos fúngicos y parasitarios e IL-1. Su principal productor son los monocitos y macrófagos, aunque también se puede producir por otras células como linfocitos, natural killer, neutrófilos, células madre, células endoteliales, keratinocitos, células musculares, astrocitos y de la microglia. Sus funciones son de citotoxicidad y regulación de moléculas de adhesión y su producción en el neonato es menor que en los adultos.(11,13)

El factor de activación plaquetaria (PAF) es un potente fosfolípido inflamatorio que se degrada rápidamente por acetilhidrolasa. Es producido por muchos tipos de células, sin embargo solamente los macrófagos y eosinófilos exhiben una liberación regulada. Reside en la superficie de las células en donde actúa como un mensajero intercelular. Es un potente activador de neutrófilos y su producción está aumentada por la exposición a lipopolisacáridos, hipoxia, factores de crecimiento hematopoyético, TNF, IL-1, trombina, y leucotrieno C4. Así mismo, estimula la producción de otros mediadores como TNF, complemento, radicales de oxígeno, prostaglandinas, tromboxano y leucotrienos. Se ha encontrado una asociación entre enterocolitis necrotizante y concentraciones aumentadas de PAF.(11)

Y por último, las quimiocinas son la familia más grande de las citoquinas y están relacionadas con la activación y reclutamiento de una gran variedad de células de diferentes tipos. Poseen cuatro subgrupos (CXC, CC, C y CX3C) siendo el CC y CXC los más grandes. Están producidas en los órganos en donde la atracción celular es requerida para mantener la homeostasis local. Muchas están inducidas por citoquinas inflamatorias y endotoxinas. En los estados inflamatorios, son responsables del efecto que tendrán los

leucocitos hacia el proceso infeccioso. Datos sugieren que son deficientes en los recién nacidos.(11)

### 2.1.3. Inmunidad Adquirida.

La inmunidad adquirida al igual que la innata también se compone de componentes celulares y humorales. El componente celular abarca a los linfocitos T y el humoral a los linfocitos B e inmunoglobulinas, que también son importantes para comprender la fisiopatología de la sepsis neonatal temprana. Se refiere a la resistencia del cuerpo humano que en el primer contacto con un patógeno nuevo es débil o ausente, pero que se incrementa con las exposiciones subsecuentes al mismo patógeno específico.(12)

#### 2.1.3.1. Linfocitos T

Las células madre hematopoyéticas dan lugar a progenitores de diferentes líneas celulares. El desarrollo de los linfocitos T ocurre en el timo a donde migran los progenitores linfoides desde la médula ósea, lo que permite su diferenciación en CD4- y CD8+. Aunque el timo es particularmente activo en la infancia temprana, genera un pool de células T para toda la vida.

El timo se origina del tercer y cuarto saco faríngeo entre la sexta y séptima semana de gestación y crece caudalmente hacia el mediastino a la semana ocho y se encuentran células madre en el saco vitelino durante el comienzo de la vida embrionaria, posteriormente en el hígado y por último en la médula ósea de donde migran hacia el timo. Para el desarrollo de la células T es necesario un epitelio tímico funcional, razón por la cual en los humanos los defectos en el desarrollo tímico, como por ejemplo en el síndrome de DiGeorge, se asocian a una deficiencia variable de células T.(13)

Las células T se caracterizan por sus receptores de superficie para antígenos, en donde cada receptor está compuesto por dos cadenas

de polipéptidos, en donde las alfa se unen a las beta, y las gamma a las delta definiendo así dos poblaciones diferentes. Cada una tiene de 138 a 179 aminoácidos de diferente secuencia.

Aunque como se mencionó anteriormente, los linfocitos funcionan a nivel del timo, hay un pequeño número que se desarrolla no en el timo, sino en otros epitelios como por ejemplo del intestino grueso y delgado, especialmente células linfoides. Estas respuestas inmunes intestinales son críticas como primera línea de defensa contra flora intestinal y también son importantes en generar tolerancia a antígenos del ambiente, sin embargo la importancia de estas células es desconocida aún. Otros lugares en donde se pueden desarrollar son la piel y el epitelio alveolar y bronquial.(12)

El desarrollo del timo inicia a las siete semanas de gestación, expresando primero CD2 y luego a las 8.5 semanas CD3. A las 9.5 semanas, el 32% de las CD3 tienen cadenas beta y a las 10 semanas, alfa. La máxima expresión de las cadenas gamma y delta se da a las 9.5 semanas en un 11% y posteriormente disminuye hasta 1% a las 12 semanas de gestación. Debido a que la diversidad de las células T es limitada, el feto tiene menos habilidad para responder a los antígenos. Así mismo se cree que las células T se acumulan en la sangre y los nódulos linfáticos del feto durante la segunda mitad del embarazo como resultado de la migración tímica.(12,13)

Varios componentes de la respuesta de células T existen desde las 12 semanas de gestación. La producción de mediadores o citoquinas por éstas células T responden a estimulaciones de antígenos que son esenciales para la defensa del huésped. En presencia de una señal que estimule las células T, estas liberan IL-2, y ésta estimulación depende del ambiente en el que se encuentren.

Luego del nacimiento, una población grande de células T maduras se desarrolla lentamente en respuesta a la exposición de antígenos.(13)

### 2.1.3.2. Linfocitos B

Los linfocitos B y las inmunoglobulinas son parte de la respuesta humoral de la inmunidad adquirida. El desarrollo de los linfocitos B representa una serie de transiciones secuenciales que culminan en el establecimiento de un repertorio de anticuerpos esenciales para la inmunidad del huésped. Como todas las demás células se derivan de células madre hematopoyéticas en donde los sitios iniciales son el hígado y el epiplón a las 8 semanas de gestación, y posteriormente se diferencian hacia inmunoglobulinas a las 10 semanas. Entre las 12 y 15 semanas de edad gestacional llegan hacia la médula ósea en donde trabajan para la inmunidad.

Las células B inmaduras expresan en su superficie IgM e IgD, designándose como células B transicionales, ya que se encuentran en la transición entre la médula ósea y los órganos linfoides secundarios como el bazo y nódulos linfáticos.(13)

Existen también las células B “ingenuas” que es el término que se aplica a aquellas células que aún no han sido activadas por un contacto con un antígeno externo. Estas células circulan en la sangre periférica o residen en los folículos primarios de nódulos linfáticos. Éstas se convierten en centroblastos que es el estado en el que el desarrollo de las células conlleva hiper mutación somática y se diferencian en centrocitos, los cuales pueden sufrir apoptosis o pueden seguir diferenciándose hacia células B de memoria en el plasma, para ser la primera línea de defensa contra bacterias encapsuladas.

Las células B se desarrollan en el compartimiento extravascular y a medida que se diferencian al estado inmaduro migran hacia los senos vasculares medulares para luego ingresar al corriente sanguíneo. Secretan citoquinas y quimioquinas como IL-7 y CXCL12 que median el desarrollo de la línea de células B.(13)

### 2.1.3.3. Inmunoglobulinas

Las inmunoglobulinas son parte de la respuesta humoral derivada de las células B. Son moléculas que fijan antígenos e inician procesos biológicos independientes de la especificidad del anticuerpo.(12) Tienen un componente secretor que es una glicoproteína derivada del epitelio que facilita la transferencia de inmunoglobulinas desde los sitios sub epiteliales hacia el epitelio, por medio de transporte trans epitelial y secreción. Estas son la IgA e IgM.(13)

La IgM es más abundante en las secreciones de los neonatos que en los adultos y es la primera inmunoglobulina que es reproducida en respuesta a un antígeno y que junto con la IgG se fija y activa el sistema del complemento. Predomina en las respuestas inmunes primarias tempranas a la mayor parte de los antígenos y es la inmunoglobulina fijadora más eficaz.(12,13)

El recuento de inmunoglobulinas es disminuido al momento del nacimiento pero aumenta rápidamente en el primer mes de vida, lo que refleja la exposición a antígenos. La IgM permanece baja durante los primeros 6 meses de vida, mientras que la IgA es indetectable al nacimiento pero ya se puede encontrar en las primeras dos semanas en la saliva y secreciones nasofaríngeas.

La IgA es la predominante producida por células B en las placas de Peyer, amígdalas y otros tejidos linfoides submucosos. Aunque está presente en el 10 - 15% en el suero, es la más abundante en saliva, lágrimas, moco intestinal, secreciones bronquiales, leche, líquido prostático y otras secreciones.(12)

La IgG es el isotipo predominante en cualquier edad (75%) ya que es la única capaz de cruzar la barrera placentaria durante el embarazo y por lo tanto se puede detectar en el feto. Sus niveles caen post

natalmente con un nadir entre los 2 y 4 meses de vida, dependiendo de la edad gestacional y no se transporta a las secreciones.(12,13)

La IgD se encuentra casi siempre en las superficies de los linfocitos B, pocas veces se secretan cantidades significativas en condiciones normales y sólo se hallan rastros de ella en la sangre.(12)

Y la IgE, que representa sólo una pequeña fracción de un 0.004% de todos los anticuerpos en suero, tiene gran importancia por su participación central en los trastornos alérgicos, así como también y en menor medida con infestación por helmintos y parásitos multicelulares.(12)

## 2.2. SEPSIS NEONATAL

La sepsis neonatal se divide en temprana y tardía según la edad del paciente, considerando que un neonato es aquel desde los cero días hasta los 28 días de vida. La Academia Americana de Pediatría define sepsis neonatal temprana como una *“infección del torrente sanguíneo o meninges probada por cultivo”*.(7,8,14) Y es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad neonatal, especialmente en la población pretérmino.(1,15)

Se adquiere a través de dos vías principales: transcervical, también denominada ascendente o vertical y transplacentaria, horizontal o hematógena. Usualmente es de transmisión vertical y se llama temprana debido a que se manifiesta en el neonato desde el nacimiento hasta las 72 horas de vida. A partir de las 72 horas se define como tardía, aunque existe literatura que la define como tardía después de los siete días de vida si el neonato es a término.(1,2,7,16,) La Academia Americana de Pediatría toma la definición de sepsis temprana en cualquier recién nacido hasta los tres días de vida, definición avalada por el National Institute of Child Health and Human Development y por Vermont Oxford Networks.(1)

### 2.2.1. Epidemiología

Aunque la epidemiología varía entre los países desarrollados y subdesarrollados, estadísticas indican que hasta un 2% de los fetos tienen una infección intrauterina, y hasta el 10% de los neonatos sufren una infección durante el primer mes de vida.(17)

En el año 2010 a nivel mundial, 7.6 millones de niños menores de 5 años murieron, predominantemente por infecciones que incluían sepsis. De estas muertes, 40% fueron neonatales. En 1990, tanto la Organización Mundial de la Salud (OMS) y las Naciones Unidas (ONU) priorizaron una reducción de dos tercios en la tasa no aceptable de muerte infantil para el 2015. Sin embargo en 2013, 44% de las muertes de niños menores de 5 años ocurrió en el período neonatal.(18) A pesar de los avances en el cuidado neonatal y las nuevas investigaciones científicas en países desarrollados, 4 de cada 10 infantes con sepsis muere o experimenta una discapacidad mayor.(2,18)

Los neonatos nacidos prematuramente (menores de 36 semanas de edad gestacional) experimentan la mayor incidencia y mortalidad por sepsis. En los Estados Unidos 36% de los neonatos nacidos antes de las 28 semanas sufren al menos un episodio de infección del torrente sanguíneo durante su hospitalización, aumentando a un 50% su mortalidad. Está estimado que 11% de los 135 millones de nacimientos a nivel mundial ocurren antes de las 37 semanas.(18) La incidencia de sepsis neonatal temprana en Estados Unidos es de 1 a 2 casos por 1,000 nacidos vivos, mientras que en países en vías de desarrollo varía de 2.2 a 9.8 por 1,000 nacidos vivos. Estadísticas de México indican que la sepsis bacteriana del recién nacido es la segunda causa de muerte (12.3%) en pacientes de uno a seis días de vida.(2)

Los niños nacidos antes de las 29 semanas de edad gestacional sufren 20 veces más frecuente sepsis neonatal, de ellos 30 – 50% mueren a causa de la infección, mientras que los recién nacidos mayores de 34 semanas se reportan 0.4 – 0.6 casos por cada 1,000 nacidos vivos en Estados Unidos, asociándose a una mortalidad de 0 – 3%.(15)

En el año 2002; Castillo evaluó la pertinencia del diagnóstico de sepsis neonatal en el Hospital General San Juan de Dios, evidenciando 133 pacientes ingresados con este diagnóstico en los años 1998 a 2001 lo que representa el 96% de todos los ingresos.(6)

Estadísticas de Guatemala aportadas por la OMS en el 2015 indican 5 a 20 casos por 1,000 nacidos vivos.(3,4) Actualmente, según estadísticas de la sección de Neonatología de este Hospital, nacen al año aproximadamente 1440 niños, de los cuales se ingresan un promedio de 120 recién nacidos cada mes, y de éstos ingresos, el 15% corresponde al diagnóstico de sepsis neonatal temprana.(19)

### 2.2.2. Vías de transmisión.

Como ya fue mencionado, las vías de transmisión de la sepsis temprana son la ascendente y la hematógena; siendo la más común la primera. Sin embargo no hay diferencia entre los organismos de la madre que infectan ya sea al feto o al neonato y que producen sepsis en él.

Los organismos que producen sepsis de forma ascendente desde el canal del parto, infectan ya sea por la ruptura de membranas antes o durante la labor del parto, lo que resulta en una infección intra amniótica, llamada corioamnionitis.(1) Es importante destacar que el feto no se encuentra expuesto si no ha habido ruptura de membranas. Posteriormente, adquiere la infección ya sea por inhalación del líquido amniótico infectado antes de nacer, o bien al pasar a través del canal del parto contaminado.(4,16)

La infección intrauterina o hematógena es resultado entonces de una infección materna clínica o subclínica. Esta infección puede suceder en cualquier momento de la gestación por microorganismos que alcanzan el torrente sanguíneo fetal por vía transplacentaria a través de las vellosidades coriónicas. También puede presentarse al momento del parto al haber transfusión materno – fetal.(16,17)

### 2.2.3. Etiología

Existen diferentes microorganismos que pueden ser causantes de sepsis neonatal temprana, entre los que destacan bacterias, virus y protozoos, siendo los microorganismos Gram negativos entéricos los que causan un mayor porcentaje de infecciones.

El canal del parto está colonizado por microorganismos aerobios y anaerobios que pueden dar lugar a una infección del amnios y/o a la colonización del recién nacido al momento del nacimiento. La madre con corioamnionitis tendrá entonces una invasión microbiana del líquido amniótico que podrá infectar al recién nacido antes o durante el parto.

La bacteria más estudiada que es causante de sepsis neonatal temprana es el Streptococo del grupo B (GBS por sus siglas en inglés), ya que es el agente que causa la mayoría de las sepsis en países desarrollados como Estados Unidos hasta en un 50%.<sup>(1,10)</sup> Sin embargo en países en vías de desarrollo, se ha encontrado que el patógeno más común es *Escherichia coli*, así como también se mencionan Klebsiella y Staphylococcus. Menos comunes son los estreptococos, anaerobios, *Haemophilus influenzae* y *Listeria monocytogenes*.<sup>(20)</sup> En resumen, los dos agentes patógenos bacterianos más frecuentes en los lactantes a término durante los primeros 28 días de vida son el Streptococo del grupo B y *E. coli*, responsables del 70% de las enfermedades bacterianas neonatales sistémicas.<sup>(9)</sup>

#### 2.2.3.1. Estreptococo del Grupo B

La septicemia aguda de comienzo precoz de la enfermedad por Estreptococos del grupo B puede estar causada por cualquiera de los serotipos del grupo B (Ia, Ib, II, III o V), siendo los principales lugares de colonización del lactante la piel, nasofaringe y el recto en donde persiste durante semanas a meses.<sup>(9)</sup>

El estreptococo, una bacteria Gram positiva encapsulada, predominantemente invade la sangre, pulmones o el fluido

cerebroespinal y el recién nacido se infecta después del pasaje del canal del parto, por aspiración de líquido amniótico contaminado por la ruptura de membranas o más raramente por el torrente sanguíneo materno, por lo que es considerado el principal agente causal de la infección ascendente. La patogénesis de la enfermedad por este estreptococo tiene que ver con la colonización de la membrana mucosa o superficie del neonato como pre requisito para una enfermedad invasiva.(21)

El estreptococo del grupo B posee diferentes factores de virulencia que determinan su habilidad para causar enfermedad invasiva, los cuales son su cápsula de polisacáridos que lo ayuda a evadir la fagocitosis, el cuerpo piloso que ayuda a su adherencia a las células epiteliales del huésped y la peptidasa C5a que inhibe el C5a humano, un quimioatrayente que se produce durante la activación del complemento.(10)

Puede existir colonización asintomática de estreptococo del grupo B, que se reporta en un 20 - 30%. Sin embargo, se realizó un estudio publicado por la Academia Americana de Pediatría en el año 2013,, en donde a 1,248 mujeres no embarazadas que fueron evaluadas 4 veces durante un año, se encontró colonización en el 65% de ellas.. Se demostró que los antibióticos pudieron eliminar la colonización vaginal solo cuando no existía colonización rectal.(21)

Usualmente la colonización por estreptococo es intermitente. Al menos 50% de los neonatos pasan a través de un canal del parto colonizado, pero solo un 1 - 2% desarrolla enfermedad invasiva, dependiendo de la presencia o ausencia de factores de riesgo adicionales.(21) Lo que indica que la colonización materna no es igual a infección neonatal. Sin embargo, cuando se evidencia un patógeno como estreptococo en cultivo de líquido amniótico, la posibilidad de presentar sepsis neonatal puede ser tan alta como hasta un 20%, y si se tratase de una mujer con ruptura de

membranas colonizada con streptococo el chance de infección aumenta hasta un 33 - 50% cuando no hay profilaxis intraparto.(1) Se han desarrollado guías por la Academia Americana de Obstetricia para prevenir la infección de estreptococo por medio de profilaxis antibiótica intraparto y tamizaje universal que se discutirán más adelante.

#### 2.2.3.2. *Escherichia coli*

Es una bacteria Gram negativa que coloniza comúnmente los tractos urogenital y gastrointestinal maternos. Es considerada la segunda causa de sepsis neonatal en recién nacidos a término y la principal causa en los neonatos muy bajo peso al nacer con tasas de 5.09 por cada 1,000 nacidos vivos.(10)

Se ha demostrado que alrededor del 80% de las cepas de *E. coli* que causan meningitis neonatal poseen un antígeno polisacárido capsular específico único denominado K1. Por el contrario, alrededor de 40% de las cepas que causan septicemia poseen el K1 y sólo el 10 - 15% de las cepas que causan sepsis e infecciones urinarias en adultos poseen ese antígeno. Dicho polisacárido K1 es, químicamente idéntico al que se encuentra en la cápsula de los meningococos del grupo B, por lo que es muy virulento.(4,9)

#### 2.2.3.3. *Listeria monocitogenes*

Es una bacteria anaeróbica facultativa, Gram positivo con múltiples factores de virulencia que la ayudan a escapar del sistema inmune y así evadir el estrés oxidativo de los fagolisosomas, causando replicación intracelular. Las mujeres embarazadas tienen 17% más riesgo de infección por listeria que las no embarazadas y se asocia a abortos espontáneos. La mayoría de casos causados por los serotipos 1, 2 y 4 son responsables de meningitis neonatal.(10)

#### 2.2.3.4. Otros agentes

Otros organismos que pueden causar infecciones fetales y neonatales incluyen el treponema, rubeóla, citomegalovirus, toxoplasma, parvovirus B19, varicela, herpes simple, inmunodeficiencia humana, hepatitis B, hepatitis C, tuberculosis entre otros. La forma más frecuente de transmisión es el momento del parto, por el paso a través de un canal infectado o tras el nacimiento, por el contacto con una madre infectada.(17)

Patógenos menos comunes pero importantes incluyen otros tipos de estreptococos (*Streptococo pyogenes*, Streptococcus del grupo viridans y pneumoniae), enterococos, estafilococos y *Haemophilus Influenza* no tipificable entre otros.(10)

#### 2.2.4. Factores de riesgo

El riesgo de infección aumenta significativamente mientras más pequeño y prematuro sea el recién nacido. (4,14)

La corioamnionitis es el mayor factor de riesgo para sepsis neonatal, por lo que se puede considerar como factores de riesgo aquellos que incluyen fiebre materna intraparto, ruptura prolongada de membranas mayor a 18 horas, prematuridad, niño previo con enfermedad por estreptococo del grupo B diagnosticada, madres con infecciones urinarias, uso de técnicas agresivas, cuantía de agentes inoculados, la virulencia del microorganismo infectante, el sistema inmunitario y la respuesta del huésped y los anticuerpos maternos transplacentario, el estado socioeconómico de la madre, sexo masculino y bajo APGAR. (1,14,17)

#### 2.2.5. Fisiopatología

Los neonatos, especialmente los pretérmino, están inmuno comprometidos debido a la inmadurez del sistema inmune que poseen, como también por el

disminuido pasaje placentario de anticuerpos maternos. Entre los sistemas que se utilizan para la infección de inicio temprano se encuentran el sistema inmune innato, adaptativo y del complemento.(14)

En la mayoría de los casos, el feto no se expone a una bacteria patógena hasta que se rompen las membranas y pasa a través del canal del parto y/o entra en el medio extrauterino.(17) El sistema innato produce una respuesta inmunológica sin haber estado expuesto anteriormente. Las células neonatales tienen una habilidad disminuida para producir citoquinas inflamatorias, especialmente factor de necrosis tumoral e interleucina 6, pero induce interleucina 10 que es capaz de inhibir los sistemas de síntesis y citoquinas proinflamatorias. Los neutrófilos muestran una expresión disminuida a la adhesión de moléculas.(10)

El sistema adaptativo está diseñado para eliminar patógenos específicos. En los recién nacidos, su función aumenta lentamente y al inicio su habilidad para responder efectivamente a las infecciones está disminuida. El paso trasplacentario de IgG materna está inversamente relacionada con la edad gestacional y limita su habilidad funcional en el neonato de responder a ciertos patógenos. Los pre término carecen de esta protección humoral y la zona marginal del bazo no está totalmente desarrollada hasta los dos años de edad, lo que aumenta su susceptibilidad a bacterias encapsuladas. La transferencia de IgA, IgG, citoquinas y péptidos antibacterianos en la leche humana también está comprometida.(10)

Los niveles del complemento aumentan con la edad gestacional, pero llegan a ser solo el 50% de los niveles del adulto. Esto se asocia a deficiente opsonización y muerte bacteriana.(10)

#### 2.2.6. Manifestaciones clínicas

La sepsis neonatal temprana tiene manifestaciones clínicas no específicas, por lo que al evaluar a un neonato con signos y síntomas de sepsis es de suma importancia. Al examen físico el niño “no se ve bien” y se puede

evidenciar inestabilidad térmica, ya sea fiebre o hipotermia, dificultad respiratoria con taquipnea, hipoventilación, apnea. En el sistema cardiovascular se puede evidenciar taquicardia, mala perfusión y signos de choque. El niño se puede presentar con intolerancia alimenticia, vómitos, diarrea, distensión abdominal o íleo paralítico. Así también puede presentar cambios en piel como ictericia, pústulas, vesículas, impétigo, celulitis y onfalitis. Ojos con conjuntivitis, celulitis periorbital. Neurológicamente con letargia, estupor, coma, fontanela abombada, convulsiones. En el aspecto metabólico el recién nacido podrá evidenciar hipoglicemia, hiperglicemia y/o acidosis metabólica.(10,14,20,22)

Es importante recalcar que aunque un examen físico normal es evidencia que no hay sepsis neonatal, la bacteremia puede ocurrir en ausencia de signos clínicos.(1)

#### 2.2.7. Diagnóstico

Las manifestaciones no específicas hacen el diagnóstico de la sepsis neonatal difícil, ya que las mismas pueden ser vistas en condiciones no infecciosas también. Al evaluar a un neonato con signos y síntomas de sepsis se deberán realizar laboratorios, exámenes de sangre, cultivos, reactantes de fase aguda y radiografía de tórax si el paciente presenta síntomas respiratorios.

Los exámenes diagnósticos no ayudan a decidir qué recién nacido requiere terapia antibiótica empírica, pero sí a tomar la decisión de discontinuar dicho tratamiento.(1) El “estándar de oro” para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana es el hemocultivo.(1,18,23) El cultivo en sangre es requerido en todos los neonatos con sospecha de sepsis y debe tener un volumen mínimo de 1ml de sangre para un medio pediátrico tomado con técnica estéril para ser confiable. Aunque se ha visto que 0.5 ml de sangre también puede ser aceptable, pero no revelará una bacteremia de bajo nivel (4 unidades formadoras de colonias (UFC)/ml o menos) y hasta el 25% de los recién nacidos con sepsis tienen este conteo de colonias. Dichos cultivos pueden ser obtenidos de un catéter umbilical arterial recién colocado o de una vena

periférica, ya que el riesgo de contaminación es mayor si es obtenido de la vena umbilical. (1,23)

En la actualidad ya no se utiliza el urocultivo, cultivo de aspirado gástrico, traqueal o de la superficie cutánea, ya que tienen pobre correlación con sepsis neonatal.(1)

La realización de la punción lumbar en sepsis neonatal temprana es aún controversial y la decisión de realizarla es difícil. En los neonatos con alto riesgo pero que aparentan estar sanos, los datos sugieren que la meningitis es extremadamente baja. En el niño con signos clínicos que pueden ser atribuibles a condiciones no infecciosas como síndrome de dificultad respiratoria, el riesgo de meningitis también es bajo. Sin embargo, pacientes con hemocultivo positivo, la incidencia de meningitis llega hasta 23%, por lo tanto un hemocultivo no dicta realizar la punción lumbar, pues se ha demostrado que neonatos con meningitis tienen hemocultivos negativos en un 38% de las veces. La punción lumbar debe realizarse entonces, en cualquier recién nacido con hemocultivo positivo, en aquellos con un curso clínico o datos de laboratorio que sugieran sepsis y aquellos que no mejoren con tratamiento antibiótico. Se debe diferir la punción lumbar en los recién nacidos críticamente enfermos con compromiso cardiovascular o respiratorio.(23)

Los valores de líquido cefalorraquídeo (LCR) indicativos de meningitis neonatal son controversiales. Aqueos neonatos con meningitis secundaria a patógenos gram negativos típicamente tienen mayores conteos de células blancas que los atribuibles a gram positivos. Las proteínas en los recién nacidos a término no infectados son <100 mg/dl y en los pretérmino varían inversamente con la edad gestacional. En un neonato normoglicémico la glucosa en el LCR es un 70 – 80% de la glucosa sérica obtenida simultáneamente con la punción lumbar. Una concentración disminuida de glucosa varía la especificidad del diagnóstico de meningitis.(23)

Las concentraciones de proteínas están más aumentadas y las de glucosa más disminuidas en los niños infectados a término que en los prematuros. Sin

embargo, la meningitis puede ocurrir en neonatos con valores normales de LCR.(1,23) Actualmente en el Hospital General San Juan de Dios se utilizan los siguientes valores para la evaluación del líquido cerebro espinal:

**Tabla 1**  
**Valores Normales de líquido cefalorraquideo**

<b>Edad</b>	<b>Recuento glóbulos blancos /uL</b>
0 – 28 días	0 – 12
29 – 56 días	0 – 6
<b>Glucosa</b>	<b>Unidades convencionales</b>
Pretérmino	24 – 63 mg/dl
A término	34 – 119 mg/dl
<b>Proteínas</b>	<b>Unidades convencionales</b>
Pretérmino	65 – 150 mg/dl
0 – 14 días	79 (±23) mg/dl
15 – 28 días	69 (±20) mg/dl
29 – 42 días	58 (±17) mg/dl
43 – 56 días	53 (±17) mg/dl

Fuente: Manual Harriet Lane de Pediatría. 20 edición. 2015 (24)

A todos los pacientes con sospecha de sepsis se les debe realizar una hematología, aunque se ha evidenciado el pobre valor diagnóstico de los conteos de glóbulos blancos. Dicho examen debe analizar conteos totales de neutrófilos, de bandas, y la relación de neutrófilos inmaduros con neutrófilos totales (I/T) para identificar así a los recién nacidos infectados. En estos niños, la neutropenia es un mejor marcador para sepsis neonatal y tiene una mejor especificidad que la neutrofilia. La definición de neutropenia varía con la edad gestacional, el tipo de nacimiento y el sitio del cual se toma la muestra. En pretérmino tardío y neonatos a término se sugiere utilizar como neutropenia un valor  $<1,800/\text{mm}^3$  al nacimiento y  $<7,800/\text{mm}^3$  a las 12 – 14 horas de vida. Los valores de neutrófilos al nacimiento se consideran normales en mayores de 36 semanas  $3,500/\text{mm}^3$ , de  $1,000/\text{mm}^3$  en los

prematuros de 28 a 36 semanas y  $500/\text{mm}^3$  en los menores de 28 semanas de edad gestacional.(25)

El ratio I/T tiene la mejor sensibilidad que cualquiera de los otros índices de neutrófilos. Este valor es menor de 0.22 en el 96% de los pretérmino sanos nacidos antes de las 32 semanas de edad gestacional. El máximo valor de este ratio ocurre al nacimiento en 0.16 y disminuye según aumenta la edad post natal a un valor mínimo de 0.12. Una sola determinación del ratio I/T tiene una pobre exactitud predictiva positiva (25%), pero una alta exactitud predictiva negativa (99%) y puede estar elevado en el 25% de los 50% neonatos sanos.(20)

La hematología debe realizarse de 6 a 12 horas después del nacimiento debido a que las alteraciones que se observarán requieren una respuesta inflamatoria establecida. (1,10,20)

El recuento plaquetario es no específico, no sensible y un indicador tardío de sepsis por lo que no es funcional para el seguimiento de agentes antimicrobianos.(1)

Se han evaluado para el diagnóstico de sepsis temprana una gran variedad de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR), procalcitonina, lectina unida a manosa, citoquinas y neutrófilos. Sin embargo, solo las dos primeras han sido estudiadas exhaustivamente.(1) La Academia Americana de Pediatría recomienda en su algoritmo de diagnóstico y tratamiento de sepsis neonatal temprana realizar PCR a todos los niños con sospecha de infección, por lo que se describirán tanto la PCR como la procalcitonina posteriormente en mayor medida ya que se han demostrado útiles en el diagnóstico y manejo de la enfermedad.

#### 2.2.8. Prevención

La prevención de la sepsis neonatal temprana está enfocada al manejo materno para evitar infecciones y el parto pre término. Desde 1980 se ha

demostrado que la profilaxis antibiótico durante la labor en madres colonizadas con *Streptococo* del grupo B es altamente efectiva para prevenir la transmisión vertical del microorganismo. Dicha profilaxis antibiótica intraparto (IAP por sus siglas en inglés) es beneficiosa 2 a 4 horas antes del nacimiento, habiéndose demostrado que solo el 1.2% de los niños se colonizan. Esto se utiliza en madres a quienes se les haya tomado cultivos vaginales y rectales entre 1 y 5 semanas antes del nacimiento del niño. Las últimas guías revisadas para prevención de estreptococo del grupo B del año 2010 indican realizar exámenes a todas las mujeres embarazadas entre las semanas 35 y 37 de gestación y administrar profilaxis a todas las mujeres en riesgo como una estrategia de prevención primaria. Se recomienda utilizar penicilina G como la droga de elección, y para aquellas pacientes alérgicas sin historia de anafilaxis utilizar cefazolina y vancomicina para aquellas que sí la tienen. Una profilaxis intraparto se define como adecuada cuando se utiliza 4 o más horas antes del nacimiento con penicilina, ampicilina o cefazolina.(1,10,21,26)

#### 2.2.9. Manejo

Como ya se conoce, los patógenos más comunes son el estreptococo del grupo B y *E. coli*, por lo que el tratamiento debe ir encaminado a estos dos gérmenes. Una combinación de ampicilina con aminoglucósido, usualmente gentamicina, se utiliza generalmente como terapia inicial.(1,7,14,20)

La ampicilina es una penicilina semisintética que es bactericida, cuyo aclaramiento es primariamente por ruta renal. Actúa uniéndose a proteínas y así inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana.(7) Tiene una vida media de 4 horas aproximadamente en menores de 7 días de vida y se utiliza como un antibiótico de amplio espectro contra estreptococo del grupo B, *Listeria monocytogenes* y especies susceptibles de *E. coli*. Entre sus efectos secundarios se encuentran excitación del sistema nervioso central, convulsiones, moderada prolongación de tiempos de coagulación, reacciones de hipersensibilidad como rash, urticaria o fiebre.(27) La dosis varía según la edad gestacional y debe ser de 25 a 50 mg/kg/dosis, y si es para tratar

infecciones por estreptococo del grupo B se recomienda utilizar de 150 a 200 mg/kg/día para bacteremia y 300 a 400 mg/kg/día para meningitis (Tabla 2):

**Tabla 2**

**Dosis de Ampicilina según edad gestacional y días de vida**

Semanas al nacer	Días post natal	Intervalo (horas)
<29	0 – 28	12
	>28	8
30 – 36	0 – 14	12
	>14	8
37 – 44	0 – 7	12
	>7	8
>45	Cualquiera	6

Fuente: Young, et al. Neofax 2010.(27)

La gentamicina se utiliza como tratamiento para infecciones causadas por bacilos gram negativos, usualmente en combinación con un antibiótico beta lactámico. Es un aminoglucósido que actúa uniéndose al ARN ribosomal y así inhibiendo la síntesis proteica.(7) Se debe administrar en infusión continua durante al menos 30 minutos y de forma separada con la penicilina y la dosis varía según la edad gestacional, según se demuestra en la Tabla 3. Entre sus efectos secundarios se mencionan neurotoxicidad, nefrotoxicidad y ototoxicidad siendo ésta última usualmente irreversible. También se ha visto pérdida urinaria de sodio, calcio y magnesio, por lo que debe realizarse concentraciones séricas terapéuticas para evaluar el intervalo de las dosis como se muestra en la tabla 4.(27)

**Tabla 3**

**Dosis de Gentamicina según edad gestacional y días de vida**

Semanas al nacer	Días post natal	Dosis (mg/kg)	Intervalo (horas)
<29*	0 – 7	5	48
	8 – 28	4	36

	>29	4	24
30 – 34	0 – 7	4.5	36
	>8	4	24
>35	Cualquiera	4	24
* o con asfixia significativa, persistencia del ductus o tratamiento con indometacina			

Fuente: Young, et al. Neofax 2010 (27)

**Tabla 4**

**Intervalos sugeridos de dosis de Gentamicina según concentraciones séricas terapéuticas**

<b>Nivel a las 24 horas (mcg/ml)</b>	<b>Vida media (horas)</b>	<b>Intervalo sugerido de dosis (horas)</b>
<1	8	24
1.1 – 2.3	12	36
2.4 – 3.2	15	48
>3.3		Medir nuevo nivel en 24 horas

Fuente: Young, et al. Neofax 2010 (27)

Las cefalosporinas de tercera generación, como la cefotaxime, representan una alternativa razonable para el aminoglucósido, sin embargo estudios han reportado el rápido desarrollo de resistencia cuando éstas son utilizadas de forma rutinaria y su uso prolongado es un factor de riesgo para el desarrollo de candidiasis. Debido a que estas cefalosporinas tienen una excelente penetración al sistema nervioso central, su uso queda entonces restringido para los neonatos con meningitis secundaria a organismos gram negativos.(1,7,14,26)

La Academia Americana de Pediatría, en el 2012 recomienda para el manejo de los neonatos, con sospecha de sepsis neonatal y sepsis probada por cultivo, el uso de tres algoritmos para el manejo de dicha patología, según la edad gestacional y los factores de riesgo del paciente, en lo relativo para

exámenes diagnósticos, la utilización de antibióticos de primera línea y el manejo según resultados (Tabla 5).

**Tabla 5**

**Manejo de sepsis neonatal temprana según factores de riesgo y edad gestacional**

Factores de riesgo	Exámenes diagnósticos	Antibióticos	Manejo	
<p><i>Prematuro</i> Con corioamnionitis, RPMO &gt;18 hrs o profilaxis intraparto indicada pero inadecuada</p>	<p>A las 6-12 hrs: Hemocultivo Hematología PCR</p>	<p>Iniciar ampicilina + gentamicina</p>	<p>Hemocultivo positivo</p> <p>Hemocultivo negativo, neonato estable y laboratorios anormales</p> <p>Hemocultivo negativo, neonato estable y laboratorios normales</p>	<p>Continuar antibióticos y hacer PL</p> <p>Continuar antibióticos si madre los utilizó durante la labor o parto</p> <p>Omitir antibióticos</p>
<p><i>A término</i> Con corioamnionitis</p>	<p>A las 6-12 hrs: Hemocultivo Hematología PCR</p>	<p>Iniciar ampicilina + gentamicina</p>	<p>Hemocultivo positivo</p> <p>Hemocultivo negativo, neonato estable y</p>	<p>Continuar antibióticos y hacer PL</p> <p>Continuar antibióticos si madre los utilizó</p>

			laboratorios anormales	durante la labor o parto
			Hemocultivo negativo, neonato estable y laboratorios normales	Omitir antibióticos y egresar a las 48 horas
<i>A término</i> Con RPMO >18 hrs o profilaxis indicada pero inadecuada	A las 6-12 hrs: Hematología PCR	No utilizar antibióticos pero observar	Laboratorios anormales	Hacer hemocultivo y si éste es negativo y el neonato está estable dar egreso en 48 horas
			Laboratorios normales y neonato estable	Egreso en 48 horas

RPMO: ruptura prematura de membranas; PL: punción lumbar

La profilaxis inadecuada se define como el uso de antibióticos diferentes a la penicilina, ampicilina o cefazolina o si se utilizaron en menos de 4 horas antes del nacimiento.(1)

Fuente: Algoritmo de Academia Americana de Pediatría. (1)

El tratamiento para la bacteremia sin un foco identificable de infección debe durar generalmente 10 días, si el recién nacido presenta meningitis que se atribuye a estreptococo del grupo B el tratamiento debe ser de un mínimo de 14 días, pero si es por un gram negativo debe ser de un mínimo de 21 días o 14 días después de obtener un cultivo negativo.(1,10)

La duración del tratamiento para los niños con hemocultivos negativos es controversial, ya que en muchos casos si la madre utilizó profilaxis para estreptococo del grupo B los cultivos suelen ser falsos negativos, es por esto que es importante tomar en cuenta el estado general del recién nacido y su curso clínico así como también los factores de riesgo asociados para evaluar el tratamiento con antibióticos.(1) Está descrito que los antibióticos deben ser discontinuados con cultivos negativos después de dos o tres días a menos que exista evidencia clínica para continuarlos.(7)

### 2.3. CORIOAMNIONITIS

Es el término que se utiliza para describir la infección intra-amniótica, la cual indica infección del líquido amniótico, membranas, placenta y decidua. Existen criterios para el diagnóstico clínico de corioamnionitis, siendo el esencial la fiebre materna.

El diagnóstico debe basarse en la presencia de fiebre materna mayor a 38°C y al menos dos de los siguientes:

- Leucocitosis materna mayor de 15,000 células/mm<sup>3</sup>
- Taquicardia materna mayor de 100 latidos por minuto
- Taquicardia fetal mayor de 160 latidos por minuto
- Dolor uterino
- Líquido amniótico fétido

Si la madre solamente presenta fiebre también se puede considerar como corioamnionitis.(1,8,15)

La incidencia clínica de corioamnionitis varía inversamente con la edad gestacional. El *National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network*, reportó que 14 a 28% de las mujeres con parto pretérmino entre las 22 y 28 semanas de edad gestacional tuvieron signos compatibles con corioamnionitis.(1)

Entre los factores de riesgo para la corioamnionitis se encuentran baja paridad, labor espontánea, trabajo de parto prolongado, ruptura de membranas prolongada, múltiples exámenes vaginales especialmente con ruptura de membranas, líquido

amniótico con meconio, monitoreo fetal interno y presencia de microorganismos en el tracto genital materno. En mujeres con trabajo de parto pretérmino y membranas intactas, el riesgo de invasión a la cavidad amniótica es de 32%, pero si hay ruptura prematura de membranas puede llegar hasta un 75%.(1)

Cuando un patógeno es encontrado en el cultivo del líquido amniótico, la tasa de ataque de sepsis neonatal puede ser tan alta como un 20%, y con ruptura prematura de membranas aumenta a un 33% a 50% cuando no se da profilaxis intraparto.(1)

Durante la corioamnionitis, las concentraciones maternas y fetales de neutrófilos aumentan desde su nivel basal (generalmente <5 pg/ml) hasta 2,000 a 4,000 pg/ml, es por esto que se especula que los neutrófilos producidos en los tejidos maternos cruzan hacia la circulación fetal. Esto se observa en que en la corioamnionitis las bajas concentraciones de ARN de neutrófilos se encuentran en la sangre fetal, pero en la materna se encuentran altas.(13)

#### 2.4. PROTEINA C REACTIVA (PCR)

Juega un papel importante como parte de la reacción de fase aguda a una infección, con un rol central en la respuesta humoral del recién nacido. Es considerada un marcador de laboratorio para la evaluación de signos clínicos y factores de riesgo para el diagnóstico de sepsis neonatal, pero es más útil aún para monitorizar la respuesta al tratamiento.(28)

La proteína C reactiva (PCR) es el reactante de fase aguda más estudiado, por su alta disponibilidad, porque la realización de la prueba es simple, rápida y costo efectiva, lo que la hace uno de los índices preferidos para las unidades de recién nacidos.(28,29)

Fue descrita en 1930 por Tillet y Francis en la Universidad de Rockefeller, en donde observaron una reacción de precipitación entre el suero de pacientes con neumonía por neumococo y la fracción C del polisacárido extraído de la pared celular del neumococo. Debido a que observaron que la fracción de polisacárido era una

proteína, el componente reactivo C en el suero se le llamo proteína C reactiva y para 1950 ya se detectaba en más de 70 enfermedades.(28)

Su ligando principal es la fosfocolina, encontrada en la mayoría de membranas biológicas. Luego de su unión, la PCR es reconocida por el sistema del complemento, la activa y promueve la fagocitosis del ligando por los granulocitos neutrófilos, macrófagos y otras células. La PCR luego activa los monocitos y macrófagos y estimula la producción de citoquinas proinflamatorias, neutralizando así el agente inflamatorio. Las citoquinas que libera incluyen la IL-1, factor de necrosis tumoral alfa e IL-6.(28)

Sus niveles normales varían entre 1.5 a 1.52 mg/l. Aumenta a las seis a ocho horas del episodio de infección y se mantiene alta el tiempo que se mantiene la inflamación o el daño del tejido y luego decae rápidamente, con una vida media de 19 horas. Cualquier elevación en el neonato siempre representa síntesis endógena, elevándose a más de 5 mg/l a las 6 horas del proceso inflamatorio, con un pico de 24 – 48 horas aproximadamente. Tiene una sensibilidad de 29 – 100% y una especificidad de 6 – 100%. Una PCR elevada no necesariamente diagnostica sepsis neonatal, ya que puede ocurrir fisiológicamente después del nacimiento o en condiciones no asociadas a infección. Sin embargo, cuando se trata de una infección por Gram positivo sus niveles superan los 10 mg/l que con los Gram negativo. Entre las condiciones no asociadas a infección que aumentan los valores de PCR se encuentran hemorragia intraventricular, aspiración de meconio, neumonía, encefalopatía anóxica, ruptura prematura de membranas, síndrome de dificultad respiratoria, corioamnionitis, neumonía por aspiración y taquipnea transitoria.(1,28,30)

Se utilizan PCR seriadas para monitorizar la respuesta al tratamiento de los neonatos infectados, para así determinar la duración de los antibióticos y reconocer posibles complicaciones. Las determinaciones se deben repetir a las 24 – 48 horas después del inicio de antibióticos, notando que puede existir una elevación fisiológica a los 3 días después del nacimiento.(1,28,29)

## 2.5. PROCALCITONINA

También es un reactante de fase aguda que tiene la ventaja de aumentar rápidamente después del contacto a endotoxinas bacterianas con niveles que aumentan después de 2 – 4 horas con picos a las 6 – 8 horas y que luego se normaliza a los 2 – 3 días. Tiene una mejor sensibilidad que la PCR pero es menos específica, en un 76%.(1,28)

La procalcitonina (PCT) es un marcador de sepsis bacteriana en pacientes críticamente enfermos y es un precursor de calcitonina y de 116 amino ácidos. Tiene una vida media de 25 – 30 horas y en personas sanas es difícilmente detectable. Se cree que sus fuentes potenciales son los monocitos y las células hepáticas.(29,30)  
Se sugiere un nivel basal de 2.4 ng/ml.(31)

## 2.6. HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS Y SECCIÓN DE NEONATOLOGÍA

La historia del Hospital San Juan de Dios data de 1630, año en el que llegaron procedentes de México los Frailes de la Orden San Juan de Dios con la intención de administrar el hospital de la Ciudad. Fue puesto al servicio público en Octubre de 1778 y luego del terremoto de 1976, en 1981 las instalaciones fueron trasladadas al lugar en el que se encuentra actualmente.(32)

Es un hospital de tercer nivel para toda la población guatemalteca. El servicio de Neonatología cuenta actualmente con dos servicios de cuidados intensivos, un servicio de cuidados intermedios, aislamientos, servicio de fototerapia y un servicio de plan canguro. Y laboran en el médicos especialistas en neonatología, pediatras, residentes de pediatría, enfermeras, estudiantes de medicina de 5º y 6º año de la Universidad San Carlos de Guatemala, nutricionistas y psicólogas.

Según el informe de SIGSA 8 mandado anualmente al Ministerio de Salud, en el año 2016 se reportaron 8,285 nacimientos. Estadísticas de la sección de Neonatología estiman un ingreso mensual de 120 pacientes aproximadamente.

En el año 2010 se realiza una actualización de los protocolos de manejo de distintas patologías en el servicio, hasta el presente año no se habían modificado dichos

protocolos, por lo que con este trabajo de investigación se pretende realizar un protocolo actualizado según la Academia Americana de Pediatría para el diagnóstico y manejo de la sepsis neonatal temprana en los pacientes que ingresan a la Unidad de cuidados neonatales.

### **III. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo General**

Determinar el porcentaje de utilización de las guías de la Academia Americana de Pediatría para el manejo y tratamiento de la sepsis neonatal temprana en la Sección de Neonatología del Hospital General San Juan de Dios.

#### **3.2. Objetivos Específicos**

1. Determinar el porcentaje de pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal temprana se les realizó estudios de laboratorio para el seguimiento.
2. Determinar a qué porcentaje de pacientes ingresados con diagnóstico de sepsis neonatal temprana se le realizó hematología.
3. Determinar a qué porcentaje de pacientes ingresados con diagnóstico de sepsis neonatal temprana se le realizó reactante de fase aguda.
4. Evaluar el número de pacientes que requieren hemocultivo y a cuántos se les realizó.

## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1. Tipo de estudio**

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, retrospectivo. Con un enfoque de tipo cuantitativo, observacional.

### **4.2. Población**

Fueron todos los recién nacidos que ingresaron a la Sección de Neonatología, siendo un total de 8,285.

### **4.3. Selección y tamaño de la muestra**

La muestra se tomó de los expedientes registrados en la estadística de la Sección de Neonatología y del archivo del Hospital General San Juan de Dios.

### **4.4. Unidad de análisis**

Se tomaron en cuenta todos aquellos recién nacidos que ingresaron a la Sección de Neonatología del Hospital General San Juan de Dios durante el año 2016, que fueron un total de 136 expedientes revisados.

### **4.5. Criterios de inclusión y exclusión**

Los criterios de inclusión fueron todos aquellos recién nacidos independientemente de la edad gestacional y peso al nacer, que tuvieron como único diagnóstico de ingreso sepsis neonatal temprana.

Los criterios de exclusión que se tomaron en cuenta fueron que a su ingreso, a pesar de tener diagnóstico de sepsis neonatal temprana, hubieran tenido otro diagnóstico asociado y que hubieran requerido oxígeno suplementario, ventilación mecánica u otro tipo de procedimiento médico o quirúrgico. Así también que hayan requerido la colocación de catéter central o que hubieran presentado alguna infección de tipo nosocomial que hizo que se cambiara su cobertura antibiótica.

#### 4.6. Variables estudiadas

Las variables que se tomaron en cuenta fueron:

- a) Sepsis neonatal temprana
- b) Factor de riesgo
- c) Corioamnionitis
- d) Ruptura prematura de membranas ovulares
- e) Profilaxis intraparto inadecuada
- f) Hemocultivo
- g) Hematología
- h) Proteína C reactiva
- i) Punción lumbar
- j) Antibióticos

#### 4.7. Operacionalización de las variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de medición	Criterios de clasificación
Sepsis neonatal temprana	Infección del torrente sanguíneo o meninges probada por cultivo durante las primeras 72 horas de vida. (1)	Enfermedad durante los primeros tres días de vida que afecta la sangre y el sistema nervioso central.	Cualitativa	Nominal	Sí No
Factor de riesgo	Cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que	Características maternas que pueden exponer al	Cualitativa	Nominal	Sí No

	aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o una lesión. (33)	recién nacido a sepsis neonatal temprana.			
Corioamnionitis	Infección del líquido amniótico, membranas, placenta y/o decidua. (1)	Infección materna considerada como el mayor factor de riesgo para sepsis neonatal temprana.	Cualitativa	Nominal	Sí No
Ruptura prematura de membranas ovulares	Rotura espontánea de la bolsa amniótica antes del inicio del parto. (9)	Ruptura espontánea de las membranas maternas de más de 18 horas de evolución que es factor de riesgo para sepsis neonatal temprana.	Cualitativa	Nominal	Sí No
Profilaxis intraparto inadecuada	Administración de antibióticos durante la labor en madres colonizadas con estreptococo del grupo B. (21)	Indicación de uso de antibióticos a la madre con infección por estreptococo del grupo B pero que no se da en el tiempo requerido o con	Cualitativa	Nominal	Sí No

		los antibióticos descritos.			
Hemocultivo	Examen de laboratorio para verificar si hay bacterias u otros microorganismos en una muestra de sangre. (34)	Estándar de oro para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana cuando se identifica la bacteria que la produce.	Cualitativa	Nominal	Sí No
Hematología	Medición del tamaño, la cantidad y la madurez de las diferentes células sanguíneas que se encuentran en un volumen específico de sangre. (35)	Laboratorio de rutina en el que se evalúan las células sanguíneas.	Cualitativa	Nominal	Sí No
Proteína C reactiva	Grupo de proteínas llamadas "reactantes de fase aguda que se elevan en respuesta a inflamación. (36)	Reactante de fase aguda que se eleva en la sepsis neonatal temprana.	Cualitativa	Nominal	Sí No
Punción lumbar	Procedimiento médico que consiste en la obtención de una muestra de	Procedimiento para análisis de líquido cefalorraquídeo en neonatos	Cualitativa	Nominal	Sí No

	líquido cefalorraquídeo mediante la inserción de una aguja entre dos vértebras de la zona lumbar. Se realiza para analizar el líquido cefalorraquídeo, que rodea el cerebro y la médula espinal. (37)	con sepsis neonatal temprana probada con hemocultivo.			
Antibióticos	Sustancias producidas por diversas especies de microorganismos que suprimen el crecimiento de otros microorganismos. (36)	Fármacos de primera línea (ampicilina y gentamicina) utilizados en pacientes con sospecha de sepsis neonatal temprana.	Cualitativa	Nominal	Sí No

#### 4.8. Instrumentos utilizados para la recolección de información

Se utilizaron los datos recolectados de las historias clínicas de los neonatos las cuales se obtuvieron en el archivo del Hospital General San Juan de Dios, y por cada expediente se llenó una hoja de recolección de datos.

#### 4.9. Procedimientos para la recolección de información

Los datos de los pacientes que ingresaron con las características de sepsis neonatal temprano se buscaron en la base de datos estadísticos de la Sección de Neonatología, y ya con los números de historias clínicas se solicitaron los expedientes al archivo del Hospital y luego se llenó por cada uno, una hoja de recolección de datos para poder luego realizar el análisis.

#### **4.10. Procedimientos para garantizar aspectos éticos de la investigación**

Este estudio fue aprobado por el comité de investigación del Hospital General San Juan de Dios. Fue un estudio categoría 1, sin riesgo, ya que fue de tipo observacional y no se realizó ninguna intervención con los pacientes ni con su manejo o tratamiento.

#### **4.11. Procedimientos de análisis de la información**

Se realizó un instrumento de recolección de datos en Word de Microsoft Office, basado en el algoritmo de la Academia Americana de Pediatría para el diagnóstico y manejo de la sepsis neonatal temprana. Luego se revisaron los 136 expedientes en el archivo del Hospital, se llenó la hoja de recolección de datos con cada uno de los expedientes revisados y se analizaron en tablas 2 x 2 creadas en Excel de Microsoft Office. Una vez ingresados los datos se analizaron los resultados obtenidos de cada expediente.

## V. RESULTADOS

Tabla No. 6

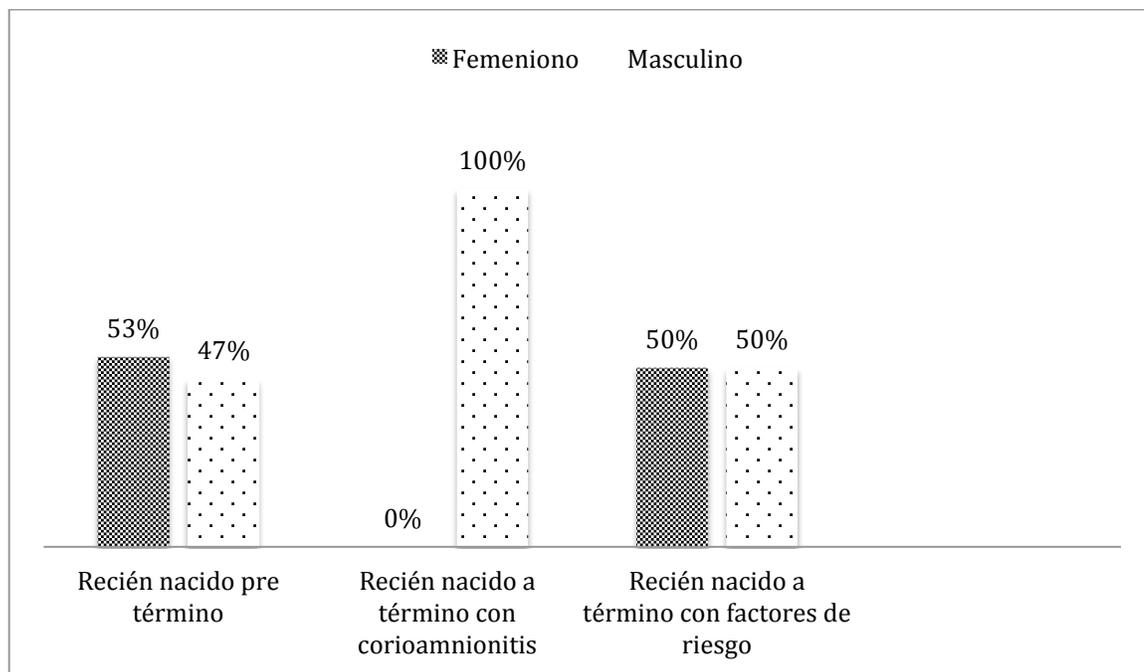
Recién nacidos según género y edad gestacional con sepsis temprana.

Edad gestacional	Total	Porcentaje	Femenino	Porcentaje	Masculino	Porcentaje
Recién nacido pre término	19	14%	10	53%	9	47%
Recién nacido a término con corioamnio-nitis	5	4%	0	0%	5	100%
Recién nacido a término con factores de riesgo	112	82%	56	50%	56	50%
Total	136	100%	66	49%	70	51%

Fuente: instrumento de recolección de datos.

Gráfica No. 1

Recién nacidos según género y edad gestacional con sepsis temprana.



Fuente: instrumento de recolección de datos

Tabla No. 7

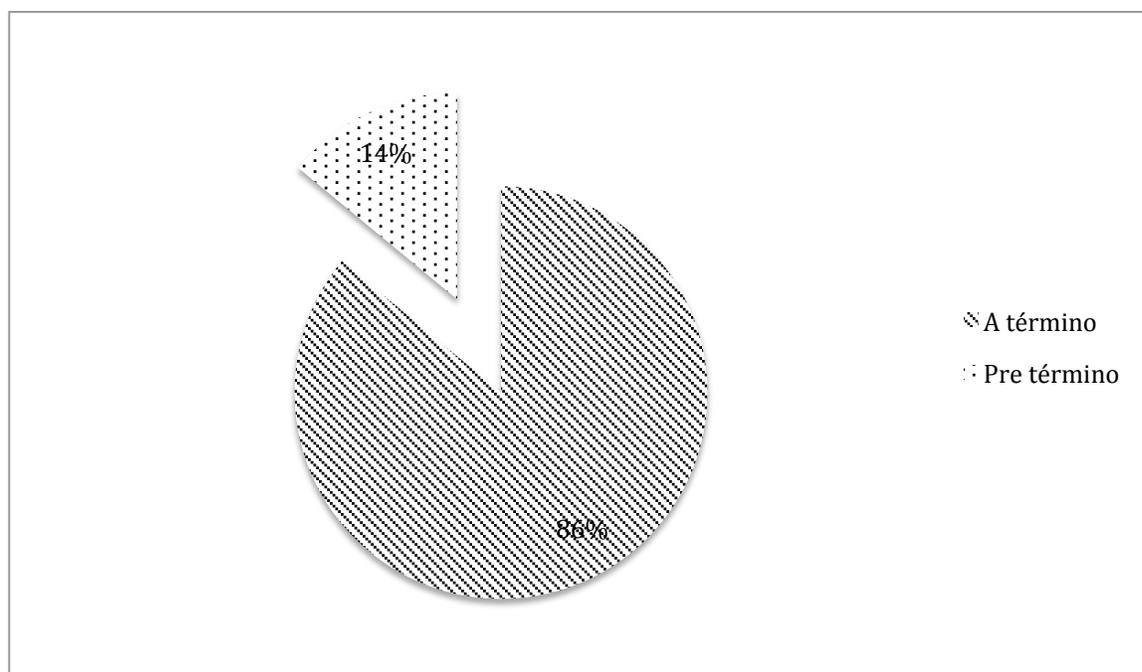
Recién nacidos con diagnóstico de sepsis temprana según edad gestacional

Recién nacidos a término	Recién nacidos pre término	Total
117 (86%)	19 (14%)	136 (100%)

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Gráfica No. 2

Recién nacidos con diagnóstico de sepsis temprana según edad gestacional



Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Tabla No. 8

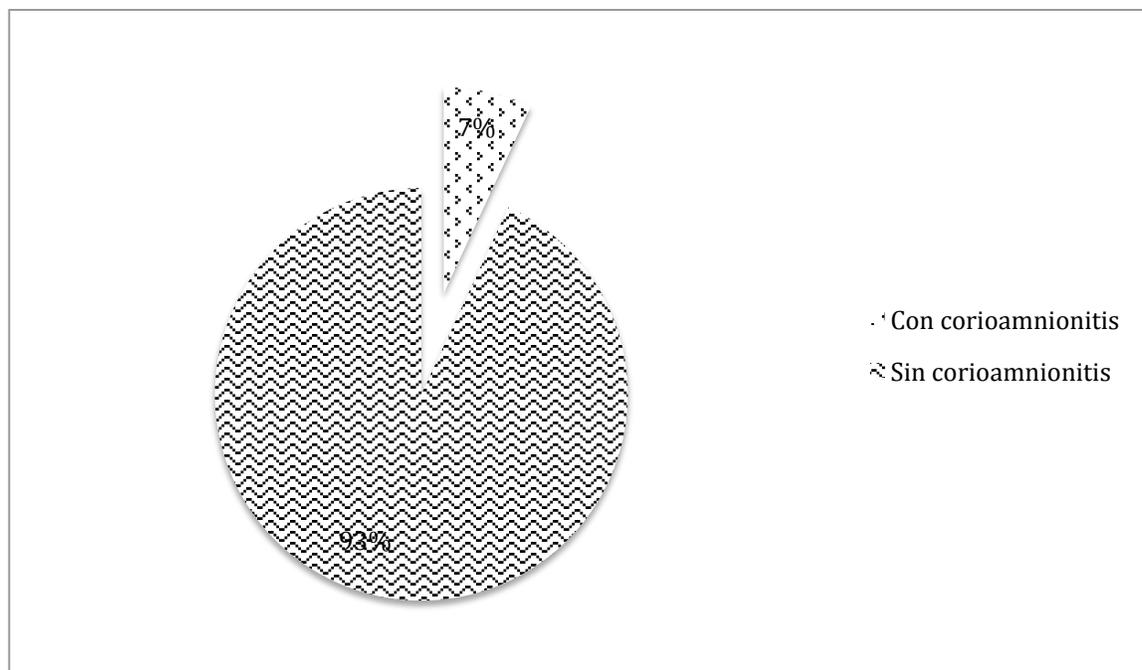
Pacientes con antecedente materno de corioamnionitis

Con corioamnionitis	Sin corioamnionitis	Total
9 (7%)	127 (94%)	136 (100%)

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Gráfica No. 3

Pacientes con antecedente materno de corioamnionitis



Fuente: Instrumento de recolección de datos

Tabla No. 9

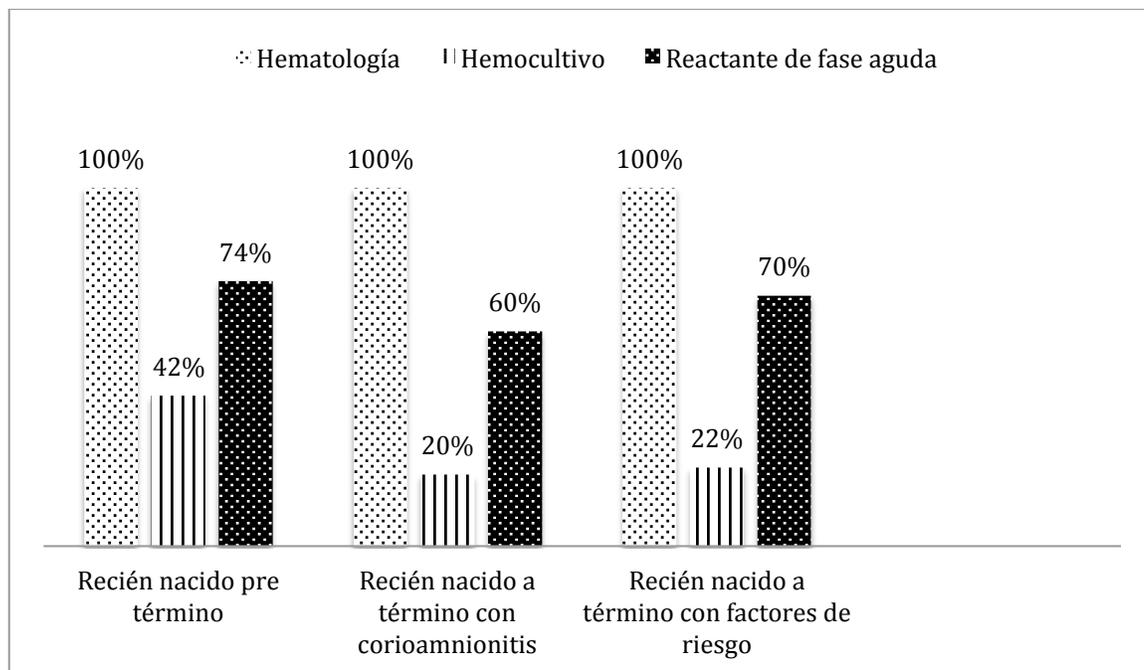
Exámenes realizados según edad gestacional para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana.

Edad gestacional	Total	Hematología porcentaje	Hemocultivo	Porcentaje	PCR u otro	Porcentaje
Recién nacido pre término	19	100%	8	42%	14	74%
Recién nacido a término con corioamnio- nitis	5	100%	1	20%	3	60%
Recién nacido a término con factores de riesgo	112	100%	25	22%	78	70%
Total	136	100%	34	25%	95	70%

Fuente: instrumento de recolección de datos

Gráfica No. 4

Exámenes realizados según edad gestacional para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana



Fuente: instrumento de recolección de datos

Tabla No. 10

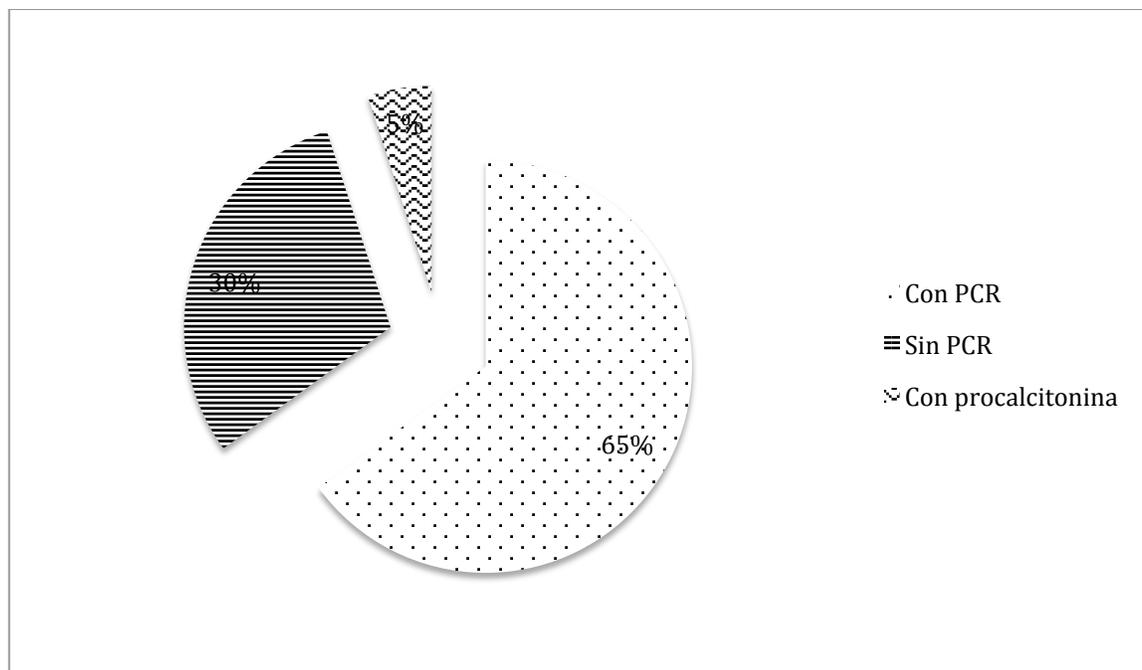
Pacientes a quienes se les realizó reactante de fase aguda

Con PCR	Sin PCR	Total
88 (65%)	41 (30%)	
Con procalcitonina		
7 (5%)		
Total con reactante de fase aguda		
95 (70%)		136 (100%)

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Gráfica No. 5

Pacientes a quienes se les realizó reactante de fase aguda



Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Tabla No. 11

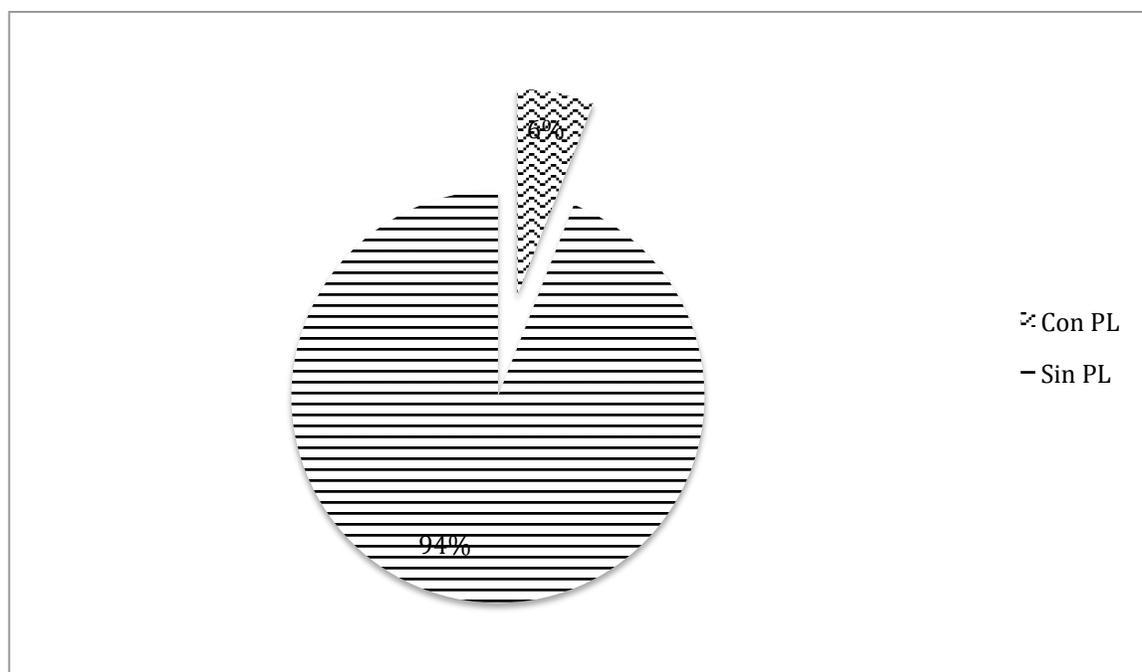
Pacientes a quienes se le realizó punción lumbar

Con punción lumbar	Sin punción lumbar	Total
8 (6%)	128 (94%)	136 (100%)

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Gráfica No. 6

Pacientes a quienes se le realizó punción lumbar



Fuente: Instrumento de recolección de datos

Tabla No. 12

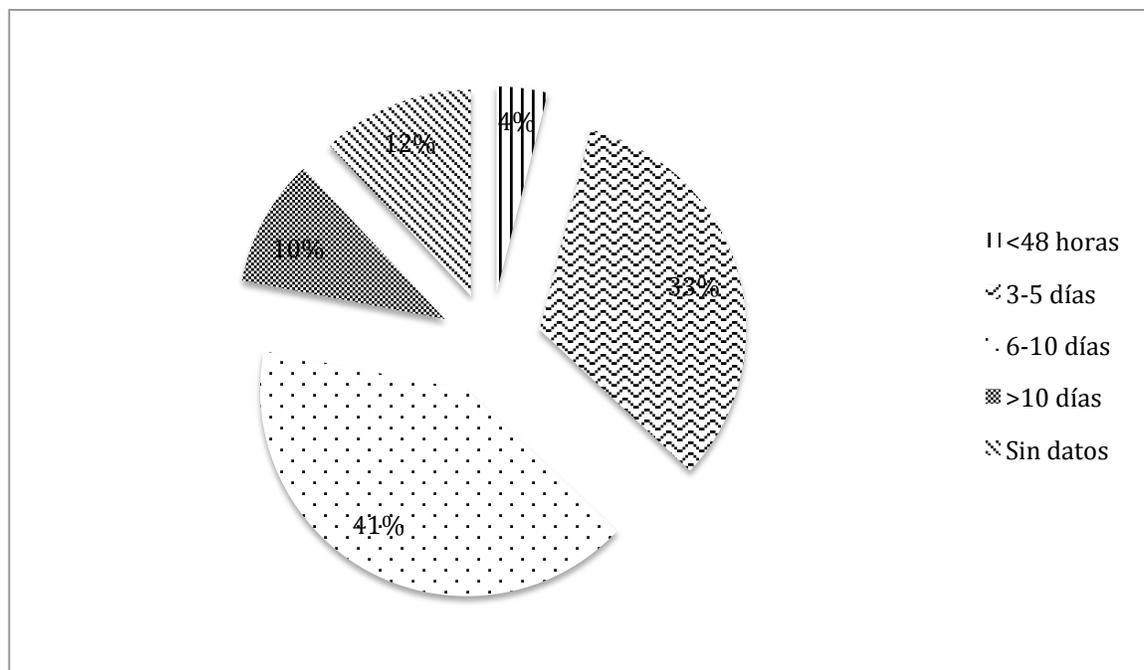
Duración del tratamiento antibiótico antes del egreso

<48 horas	3-5 días	6-10 días	>10 días	Sin datos	Total
6 (4%)	45 (33%)	56 (41%)	13 (10%)	16 (12%)	136 (100%)

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Gráfica No. 7

Duración del tratamiento antibiótico antes del egreso



Fuente: Instrumento de recolección de datos

## VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, con una muestra total de 136 expedientes correspondientes al año 2016 cuyo único diagnóstico fue sepsis neonatal temprana. De estos 136 pacientes 66 fueron de género femenino (49%) y 70 de género masculino (51%), lo cual se corresponde con los datos de la literatura, en donde el sexo masculino tiene mayor propensión a la sepsis temprana.

Del grupo de género masculino 61 pacientes fueron a término y 9 pre término, y del grupo de género femenino 56 pacientes fueron a término y 10 pre término, obteniendo un total de 14% prematuros y 86% mayores de 37 semanas. Aunque la bibliografía revisada indica que los prematuros tienen mayor propensión para desarrollar sepsis neonatal, la diferencia en este estudio obedece a que solo se incluyeron pacientes prematuros con diagnóstico único de sepsis, excluyendo a aquellos con otras patologías asociadas.

Al considerar los factores de riesgo, corioamnionitis es el antecedente más importante para la sepsis neonatal temprana. Antecedente que se evidenció en 9 pacientes, que corresponde al 7%. Un 15% (20 pacientes) con antecedente de ruptura prematura de membranas mayor de 18 horas y 98% (133 pacientes) con el antecedente de profilaxis intraparto inadecuada, el cual se considera debido a que no se realizan cultivos maternos para descartar Streptococo del grupo B durante el embarazo. A pesar que la corioamnionitis está descrita como el factor de riesgo más importante para la sepsis neonatal temprana, en el Hospital General San Juan de Dios el diagnóstico de corioamnionitis se realiza por criterios clínicos y no por patología, por lo tanto podría estar sub diagnosticado.

El seguimiento de los 136 pacientes estuvo basado de acuerdo a las guías de la AAP para diagnóstico y tratamiento de sepsis neonatal. Al 100% de ellos se le realizó hematología de ingreso, al 25% (34 pacientes) hemocultivo y al 70% (95 pacientes) un reactante de fase aguda. La AAP recomienda la PCR como el reactante de fase aguda principal, junto con la hematología tanto en pacientes a término como pretérmino, sin embargo en los expedientes revisados no todos tienen el reactante de fase aguda ni el hemocultivo. Se encontró que a 7 pacientes se realizó procalcitonina, como una alternativa a la ausencia de PCR, todos ellos a término, considerando que la cantidad de sangre requerida para esta prueba es 3ml, lo que representaría el 30% de la volemia en un paciente menor de 2000 gramos, pudiendo requerir

transfusiones, que aunque son necesarias, tienen efectos adversos importantes. La punción lumbar que según las guías de la AAP está indicada SOLAMENTE a pacientes con hemocultivo POSTIVO, fue realizada en 8 pacientes, ninguno de los cuales tenía indicación ya que fueron de ingreso o con hemocultivos reportados negativos. Los pacientes con hemocultivo positivo no tuvieron PL.

La AAP divide los algoritmos para el manejo de la sepsis neonatal temprana según edad gestacional, por lo que se realiza una hoja de recolección de datos con 3 columnas las cuales categorizan 3 grupos de pacientes: el primero para pacientes pre término con factores de riesgo (corioamnionitis, ruptura prematura de membranas de más de 18 horas y/o profilaxis intraparto inadecuada), el segundo para pacientes a término con corioamnionitis y el tercer grupo para pacientes a término con ruptura prematura de membranas mayor de 18 horas o profilaxis intraparto inadecuada. Luego de categorizar a cada paciente en su grupo correspondiente se evaluó el manejo de diagnóstico y tratamiento de cada uno.

Al evaluar al primer grupo de pacientes, se evidenciaron 19 pacientes pre término, de los cuales 21% (4 pacientes) presentó antecedente materno de corioamnionitis, 16% (3 pacientes) presentó antecedente de ruptura prematura de membranas mayor de 18 horas y 68% (13 pacientes) presentó profilaxis intraparto inadecuada.

Dentro de las recomendaciones de las Guías de la AAP para este primer grupo está realizar hemocultivo, hematología y PCR a todos estos pacientes. Encontrándose en este estudio los siguientes datos: 100% (19 pacientes) con hematología a su ingreso, 42% (8 pacientes) con hemocultivo a su ingreso y 74% (14 pacientes) con PCR a su ingreso. De estos resultados se obtuvieron: un hemocultivo positivo a gram negativo no fermentador y 4 punciones lumbares como laboratorio de ingreso, ninguna de ellas con indicación.

A pesar de que en este primer algoritmo de la AAP está indicado iniciar tratamiento antibiótico y evaluar el egreso con los resultados de hematología, PCR y hemocultivo, en este grupo de pacientes evaluados, 9 fueron reportados con laboratorios anormales (hematología y PCR) recibieron un promedio de antibióticos de 5 a 7 días. Los otros 10 pacientes con laboratorios normales, a quienes se les debió omitir antibióticos y dar egreso, tuvieron un promedio de 7 días con tratamiento antibiótico.

El segundo grupo de pacientes correspondió a aquellos pacientes a término con antecedentes de corioamnionitis, encontrándose 5 pacientes, un 4% de la muestra total, todos de género masculino.

De acuerdo a la guía de la AAP, en este segundo grupo está indicado realizar a todos los pacientes hemocultivo, hematología y PCR por el antecedente materno de corioamnionitis e iniciar cobertura antibiótica. Al realizar este estudio se evidencio que: al 100% (5 pacientes) se realizó hematología, al 20% (1 paciente) se le hizo hemocultivo y al 60% (3 pacientes) PCR.

A 1 paciente se le realizó punción lumbar a su ingreso, sin indicación. Al 100% (5 pacientes) se le inició antibióticos a su ingreso y solamente uno presentó laboratorios anormales, con una duración del tratamiento antibiótico de 12 días. Al resto se les dio egreso entre los 4 y 7 días. Las guías indican para este grupo de pacientes, que si se encuentran clínicamente estables y con laboratorios normales deben tener egreso para disminuir el riesgo de infecciones nosocomiales y evitar el uso innecesario de insumos.

Por último, el tercer grupo correspondió a aquellos pacientes a término con ruptura de membranas mayor de 18 horas y/o profilaxis inadecuada, siendo el 82% (112 pacientes) de la muestra, en quienes se evidenció: 15% (17 pacientes) con ruptura prematura de membranas de más de 18 horas y 100% (112 pacientes) con profilaxis intraparto inadecuada.

La AAP sugiere en este grupo de pacientes realizar: hematología, PCR y observarlos, en alojamiento conjunto con madre y SIN cobertura antibiótica. Si los laboratorios son anormales se realiza hemocultivo, y si está negativo y el niño clínicamente estable, se debe egresar a las 48 horas. Todos los pacientes en esta categoría fueron ingresados con antibiótico al servicio de recién nacidos.

Los 112 pacientes (100%) ingresaron con antibiótico de primera línea para sepsis neonatal temprana, al 100% (112 pacientes) se les realizó hematología y al 70% (78 pacientes) reactante de fase aguda. De estos pacientes, se encontró 53% (59 pacientes) con laboratorios anormales que requerían hemocultivo. El hemocultivo se realizó al 42% (25 pacientes).

De estos 112 pacientes, 15% (17 pacientes) tuvieron el antecedente de ruptura prematura de membranas mayor a 18 horas, de ellos al 100% (17 pacientes) se le realizó hematología, al 53% (9 pacientes) PCR y al 6% (1 paciente) procalcitonina.

El 53% (9 pacientes) de ellos presentó laboratorios anormales, realizando hemocultivo al 44% (4 pacientes) evidenciando uno positivo para Bacilo Gram negativo no fermentador. Se les dio egreso después de 4 a 7 días con antibióticos.

El 46% (8 pacientes) con laboratorios normales que debieron ser egresados a las 48 horas de observación, solamente 1 cumplió con el algoritmo y los demás permanecieron con el tratamiento antibiótico, egresando entre 4 y 10 días posterior a su ingreso.

La población más grande de este último grupo de 112 pacientes, se evidenció en aquellos sin antecedente de ruptura prematura de membranas mayor de 18 horas pero con profilaxis intraparto inadecuada, siendo el 70% (95 pacientes). Al 100% (95 pacientes) se le realizó hematología, al 65% (62 pacientes) PCR y al 6% (6 pacientes) procalcitonina. Todos ingresaron al servicio con tratamiento antibiótico. Al 4% (4 pacientes) se le realizó punción lumbar desde el ingreso, lo cual no está descrito en este algoritmo.

Se evidenció 54% (51 pacientes) con laboratorios anormales, con indicación de hemocultivo, el cual se realizó al 41%, (21 pacientes) siendo todos negativos. A todos los pacientes independientemente del hemocultivo se les dio egreso entre 5 y 10 días.

De estos 95 pacientes se encontró un 46% (44 pacientes) con laboratorios normales, que debieron egresar a las 48 horas, 11% (5 pacientes) cumplieron a cabalidad con el algoritmo y el 33% (39 pacientes) continuó con tratamiento intrahospitalario, demostrando con esto un sobre diagnóstico de la patología, y condicionando uso de tratamiento antibiótico innecesario.

Es de vital importancia demostrar que en la Sección de Neonatología se utilizan al 100% las guías de la AAP para el diagnóstico y manejo de la sepsis neonatal temprana, aunque no todos los pacientes cumplen a cabalidad con las mismas ya que no se realizan todos los laboratorios requeridos. La finalidad de las guías de diagnosticar y de tener un tratamiento oportuno se cumplen en todos los pacientes revisados, independientemente del tiempo de estancia hospitalaria.

#### 6.1. Conclusiones:

1. El 100% (136 pacientes) de los pacientes ingresados utilizaron las guías de la Academia Americana de Pediatría para el diagnóstico y manejo de sepsis neonatal temprana.
2. Al 100% (136 pacientes) de los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal temprana se les realizó estudios de laboratorio para el seguimiento.
3. Al 100% (136 pacientes) de los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal temprana se les realizó hematología.
4. Se realizó reactante de fase aguda al 70% de los pacientes ingresados, que corresponde a 51 pacientes.
5. El 100% de los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal temprana o sospecha de sepsis inició cobertura antibiótica oportuna de primera línea al momento de su ingreso a la Sección de Neonatología.
6. Se realizó hemocultivo al 25% (34 pacientes) de la muestra total.
7. De la muestra, 84 pacientes requerían hemocultivo, siendo realizado en el 40% (34 pacientes) de ellos.

#### 6.2. Recomendaciones:

1. Revisar el protocolo actual de la Sección de Neonatología para evaluar si concuerda con las guías de la Academia Americana de Pediatría en el que está basado.
2. Que el 100% de los profesionales de la salud que laboran en la Sección de Neonatología conozcan y utilicen el protocolo para el manejo y diagnóstico de sepsis neonatal temprana.
3. Establecer con el laboratorio clínico del Hospital General San Juan de Dios que existen laboratorios importantes para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana que no solo abarca la hematología, por lo que éstos deben estar disponibles durante todo el año para poder llevar a cabalidad las guías.
4. Solicitar al laboratorio clínico del Hospital General San Juan de Dios medios de hemocultivos más efectivos para que el reporte de los mismos sea dentro de las primeras 48 a 72 horas para tomar decisiones sobre el egreso del niño.

5. Establecer con las autoridades del Hospital General San Juan de Dios un área de alojamiento conjunto para madres e hijos a quienes se les debe tener en observación para espera de resultados de laboratorios y así evitar el ingreso innecesario y el uso de insumos en los pacientes que necesitan 48 horas de observación ya sea con tratamiento antibiótico o no, antes de decidir su ingreso o egreso de la Sección de Neonatología.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Polin, R. A., & Committee on Fetus and Newborn. (2012). Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*, 129(5), 1006–15. Retrieved from <http://pediatrics.aapublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2012-0541>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22547779>.
2. Pérez, R. O., Lona, J. C., Quiles, M., Verdugo, M. Á., Patricia, E., & Adriana, E. (2015). Sepsis neonatal temprana, incidencia y factores de riesgo asociados en un hospital público del occidente de México. *Rev Chilena Infectol*, 32(4), 387–392
3. Coronado, B. Hemograma y Hemocultivo en el diagnóstico temprano de sepsis neonatal temprana [Tesis]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Médicas; 2012.
4. Meneses, L. F. Casos Clínicos de Recién Nacidos. 2ª ed. Guatemala: Editorial Oscar de León Palacios; 2010.
5. World Health Statistics 2015 [homepage en internet]. World Health Organization: c2015 [consultado 10 septiembre 2016] disponible en: [http://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/WHS2015\\_IndicatorCompendium.pdf](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/WHS2015_IndicatorCompendium.pdf)
6. Castillo, C. Y. Pertinencia del Diagnóstico en Neonatos con Sepsis y Antecedentes Perinatales [Tesis]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Médicas; 2002.
7. Falciglia, G., Hageman, J. R., Schreiber, M., & Alexander, K. (2012). Antibiotic Therapy and Early Onset Sepsis. *NeoReviews*, 13(2), e86-e93. <https://doi.org/10.1542/neo.13-2-e86>.

8. Wortham, J. M. Hansen, N. I., Schrag, S. J., Hale, E., & Meurs, K. Van. (2016). Choriomnionitis and Culture – Confirmed, Early – Onset Neonatal Infections. *Pediatrics*, 137(1), 1 – 11. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-2323>.
9. Taeusch, H. W., & Ballard, R. A. Tratado de Neonatología de Avery. 7a ed. Madrid: Ediciones Harcourt, S.A.; 2000.
10. Camacho – González, A., Spearman, P. W., & Stoll, B. J. (2013, April). Neonatal Infectious Diseases. Evaluation of Neonatal Sepsis. *Pediatric Clinics of North America*.
11. Kapur, R., Yoder, M.C. & Polin, R.A. The Immune System, Developmental Immunology. In: Fanaroff and Martin's Neonatal – Perinatal Medicine. Missouri: Elsevier Saunders; 2011. p. 761-777.
12. Parslow, T. G., et al. Inmunología Básica y Clínica. 10a ed. México: Manual Moderno; 2002.
13. Polin, R. A., Fox, W. W., & Abman, S. H. Fetal and Neonatal Physiology. 2 vols. 4a edición. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011.
14. Bedford Russell, A. R. (2011, June). Neonatal sepsis. *Paediatrics and Child Health*.
15. Puopolo, K. M., & Escobar, G. J. (2013). Early-onset sepsis: a predictive model based on maternal risk factors. *Current Opinion in Pediatrics*, 25(2), 161-166. Retrieved from <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00008480-201304000-00003>.
16. Cotran, R. S., Kumar, V., & Collins, T. Patología estructural y funcional de Robbins. 6a ed. Madrid: McGraw-Hill; 2000.
17. Kliegman, R. M., et al. Tratado de Pediatría de Nelson. 2 vols. 18a ed. Barcelona: Elsevier Saunders; 2009.

18. Wynn, J. L. (2016). Defining neonatal sepsis. *Current Opinion in Pediatrics*, 135-140. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26766602>.
19. Residentes de Pediatría Hospital General San Juan de Dios. Registro y estadísticas de UCIN. Guatemala: 2015.
20. Guía para el manejo integral del recién nacido grave. Guatemala: Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud; 2014.
21. Tumbaga, P. F., & Philip, A. G. S. (2013). Perinatal Group B Streptococcal Infections: Current Status and Future Directions. *NeoReviews*. <https://doi.org/10.1542/neo.14-6-e306>.
22. Mussap, M. (2012). Laboratory medicine in neonatal sepsis and inflammation. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 25 Suppl 4, 32-4. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22958009>.
23. Bedford Russel, A. R., & Kumar, R. (2014). Early onset neonatal sepsis: diagnostic dilemmas and practical management. *Archives of Disease in Childhood – Fetal and Neonatal Edition*. Retrieved from <http://fn.bmj.com/cgi/doi/10.1136/archdischild-2014-306193>.
24. The Johns Hopkins Hospital. The Harriet Lane Handbook. Engorn, B., & Flerlage J., editores. 20a ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
25. Del Vecchio, A., & Christensen, R. D. (2012, May). Neonatal neutropenia: What diagnostic evaluation is needed and when is treatment recommended? *Early Human Development*.
26. Tripathi, N., Cotton, C. M., & Smith, P. B. (2012, March). Antibiotic Use and Misuse in the Neonatal Intensive Care Unit. *Clinics in Perinatology*.

27. Young, T. E., & Mangum, B. Neofax. 23a ed. New Jersey: Thomson Reuters; 2010.
28. Hofer, N., Zacharias, E., Müller, W., & Resch, B. (2012, June). An update on the use of C-reactive protein in early-Onset neonatal sepsis: Current insights and new tasks. *Neonatology*.
29. Meem, M., Modak, J. K., Morutza, R., Morshed, M., Islam, M. S., & Saha, S. K. (2011). Biomarkers for diagnosis of neonatal infections: A systematic analysis of their potential as a point-of-care diagnostics. *Journal of Global Health*, 1(2), 201-9. Retrieve from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3484777&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
30. Adib, M., Bakhshiani, Z., Navaei, F., Fosoul, F. S., Fouladi, S., & Kazemzadeh, H. (2012). Procalcitonin: A reliable marker for the diagnosis of Neonatal sepsis. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 15(2), 777-782.
31. Srinivasan, L., & Harris, M. C. (2012). New technologies for the rapid diagnosis of neonatal sepsis. *Current Opinion in Pediatrics*, 24, 165-171.
32. Hospital General San Juan de Dios [homepage en internet]. Guatemala; 2015 [consultado en agosto de 2016] disponible en: [http://www.hospitalsanjuandediosguatemala.com/pages/informacion\\_general](http://www.hospitalsanjuandediosguatemala.com/pages/informacion_general).
33. Temas de la Salud. Factores de Riesgo [homepage en internet]. Organización Mundial de la Salud; 2016 [consultado en septiembre de 2016] disponible en: [http://www.who.int/topics/risk\\_factors/es/](http://www.who.int/topics/risk_factors/es/)
34. Online medical encyclopedia from de University of Maryland Clinical Center [homepage en internet]. Maryland: Linda J. Vorvick; c2011 [consultado en septiembre de 2016] disponible en: [umm.edu/health/medical/spanishency/articles/hemocultivo](http://umm.edu/health/medical/spanishency/articles/hemocultivo).
35. Rush University Medical Center [hompegae en internet]. Chicago, Illinois: c2015 [consultado en mayo de 2016] disponible en: <http://www.rush.edu/spanish/speds/oncology/glossary/htm>.

36. Medline Plus [homepage en internet]. University of Washington School of Medicine, Seattle: Gordon A. Starkerbaum; c2015 [consultado en agosto de 2016] disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003356.htm>.
37. CCM Benchmark group. [homepage en internet]. España: c2016 [consultado en diciembre de 2016] disponible en: [http://salud.ccm.net/fag/9006\\_puncion\\_lumbar\\_definicion](http://salud.ccm.net/fag/9006_puncion_lumbar_definicion).
38. Hardman, J.G. & Limbird, L.E. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 2 vol. 10ª ed. México: Editorial McGraw Hill; 2003.

## VIII. ANEXOS

Instrumento para recolección de datos de los expedientes a revisar:

HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS  
SECCION DE NEONATOLOGIA

### INSTRUMENTO PARA RECOLECCION DE DATOS

No. Historia clínica: 2016 - \_\_\_\_\_

Edad gestacional: a término  Pre término  Sexo: F  M

<37 sem con factores de riesgo			>37 sem con corioamnionitis			>37 sem con RPMO o IAP		
	SI	NO		SI	NO		SI	NO
Corioamnionitis			Corioamnionitis					
RPMO >18h						RPMO >18h		
IAP inadecuada						IAP inadecuada		
Hemocultivo			Hemocultivo					
Hematología			Hematología			Hematología		
PCR			PCR			PCR		
Antibióticos			Antibióticos			Observación		
<i>Si cultivo positivo</i>			<i>Si cultivo positivo</i>			<i>Laboratorios anormales</i>		
PL			PL			Hemocultivo		
<i>Cultivo negativo, niño bien y laboratorios anormales</i>			<i>Cultivo negativo, niño bien y laboratorios anormales</i>			<i>Hemocultivo negativo y niño bien</i>		
Continúa ATB			Continúa ATB			Egreso 48h		
<i>Cultivo negativo, niño bien y laboratorios normales</i>			<i>Cultivo negativo, niño bien y laboratorios normales</i>			<i>Laboratorios normales y niño bien</i>		
Omitió ATB			Omitió ATB			Egreso 48h		
			Egreso en 48h					