

**FACTORES MATERNOS, PERINATALES Y POSNATALES DE LA SEPSIS
NEONATAL TEMPRANA EN LA UBN/UCIN DEL HUN ENTRE EL 1 DE ENERO
DE 2007 A 1 DE JUNIO DE 2007.**

**CRISTHIAN MARCELO RODRIGUEZ DAGUA
LINETH KARINE BARRERA RODRIGUEZ
ALVARO LOZANO RODRIGUEZ**

**UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
NEIVA
2007**

**FACTORES MATERNOS, PERINATALES Y POSNATALES DE LA SEPSIS
NEONATAL TEMPRANA EN LA UBN/UCIN DEL HUN ENTRE EL 1 DE ENERO
DE 2007 A 1 DE JUNIO DE 2007.**

**CRISTHIAN MARCELO RODRIGUEZ DAGUA
LINETH KARINE BARRERA RODRIGUEZ
ALVARO LOZANO RODRIGUEZ**

**Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de médico y
cirujano**

**Asesores
DR. CARLOS EDUARDO FONSECA BECERRA
Médico Pediatra
DR. GILBERTO ASTAIZA ARIAS
Médico Epidemiólogo**

**UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
NEIVA
2007**

Nota de aceptación

Firma presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Neiva, Diciembre de 2007

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado a nuestros padres, quienes nos han brindado su apoyo durante la carrera, en momentos de alegría y tristeza.

A los docentes del Programa de Medicina que han sido un ejemplo, nos han moldeado y guiado por los caminos del conocimiento.

A nuestros compañeros y amigos con quienes hemos crecido espiritual e intelectualmente, viviendo gratas experiencias, permitiéndonos conocer así el verdadero valor del trabajo en equipo.

CRISTHIAN MARCELO
LINETH KARINE
ALVARO

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos a:

A Dios primeramente, por permitirnos llegar hasta aquí.

Al Doctor Gilberto Astaiza, docente de la asignatura Técnicas de Investigación quien nos asesoró constantemente en la realización de este trabajo.

Al Doctor Carlos Fonseca, Docente pediatra de la Facultad de Salud de la Universidad Surcolombiana, quien nos proporcionó las bases teóricas para el desarrollo de la investigación.

Al personal que conforma el Área del Archivo del Hospital Universitario de Neiva “Hernando Moncaleano Perdomo” por su colaboración al permitirnos el acceso a las historias clínicas.

CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCIÓN	16
1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA	17
2. DESCRIPCION DEL PROBLEMA	19
3. JUSTIFICACION	22
4. OBJETIVOS	23
4.1 OBJETIVO GENERAL	23
4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	23
5. MARCO TEORIO	24
5.1 EPIDEMIOLOGIA	24
5.2 DEFINICIONES CLINICAS	25
5.2.1 SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	25
5.2.2 CARS: sind. De respuesta antiinflamatoria compensatoria	26
5.2.3 Infección	27
5.2.4 Bacteremia	27
5.2.5 Sepsis	27
5.2.6 Sepsis severa	27
5.2.7 Hipo perfusión	27

	pág.
5.2.8 Shock séptico	27
5.2.9 Falla orgánica multisistémica	27
5.3 FISIOPATOLOGIA	29
5.3.1 A: Estado hiperdinámico simple o estable	31
5.3.2 B: Acentuación de la respuesta de estrés	31
5.3.3 C: Fase hipodinámica	32
5.3.4 D: Estado cardiogénico o de disfunción orgánica múltiple	32
5.4 CUADRO CLINICO	33
5.5 FACTORES DE RIESGO	34
5.5.1 Corioamnionitis	35
5.5.2 Prematurez	36
5.5.3 Asfixia prenatal	36
5.5.4 Género masculino	37
5.5.5 Infección materna de vías urinarias	37
5.6 AGENTES ETIOLOGICOS	37
5.6.1 Infección por escherichia coli	37
5.6.1.1 Agente etiológico y epidemiología	37
5.6.1.2 Manifestaciones clínicas	37

	pág.
5.6.1.3 Diagnóstico	38
5.6.1.4 Tratamiento	38
5.6.2 Infección por estreptococo β -hemolítico del grupo B	39
5.6.2.1 Agente etiológico	39
5.6.2.2 Epidemiología	39
5.6.2.3 Manifestaciones clínicas	39
5.6.2.4 Diagnostico	41
5.6.2.5 Tratamiento	41
5.6.3 Infección por listeria monocytogenes	42
5.6.3.1 Agente etiológico y epidemiología	42
5.6.3.2 Manifestaciones clínicas	43
5.6.3.3 Diagnóstico	43
5.6.3.4 Tratamiento	44
5.7 DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN DEL RN	44
5.7.1 Leucograma	45
5.7.2 Reactantes de fase aguda	46
5.7.3 Uso potencial de cito quinas para el diagnostico y pronostico en infecciones pediátricas	46
5.7.4 PCR a tiempo real	52
5.8 TRATAMIENTO	54

	pág.	
5.8.1	Antibioterapia	54
5.8.2	Medidas de mantenimiento, prevención y tratamiento del shock séptico	56
5.8.3	Terapeutica Inmunologica	58
5.8.3.1	Inmunoglobulinas intravenosas	58
5.8.3.2	Transfusión de granulocitos	60
5.8.3.3	Exanguinotransfusión	60
5.8.3.4	Citoquinas	61
5.8.3.5	Modulación de la respuesta inflamatoria exagerada ante la infección Bacteriana	61
6.	OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES	63
7.	DISEÑO METODOLOGICO	69
7.1	TIPO DE DISEÑO	69
7.2	AREA DE ESTUDIO	69
7.3	POBLACION	69
7.4	MUESTRA	70
7.5	PRUEBA PILOTO	70
7.6	TECNICA DE RECOLECCION DE INFORMACION	70
7.7	NSTRUMENTO	71

	pág.
7.8 PROCEDIMIENTOS	71
7.9 ANALISIS DE RESULTADOS	71
7.10 CONSIDERACIONES ETICAS	71
8. RESULTADOS	72
9. DISCUSION	97
10. CONCLUSIONES	100
11. RECOMENDACIONES	103
BIBLIOGRAFIA	104
ANEXOS	108

LISTA DE GRÁFICAS

	pág.
Gráfica 1. Seguridad social	72
Gráfica 2. Número de controles prenatales	73
Gráfica 3. Número de gestas	74
Gráfica 4. Edad de la materna	75
Gráfica 5. Vaginosis y edad	75
Gráfica 6. Corioamnionitis	76
Gráfica 7. Infección de vías urinarias	77
Gráfica 8. Ruptura prematura de membranas	78
Gráfica 9. Otras patologías maternas	79
Gráfica 10. Tipo de parto	80
Gráfica 11. Género	80
Gráfica 12. Edad gestacional	81
Gráfica 13. Meconio en líquido amniótico	82
Gráfica 14. Meconio en la Gestación prolongada o postérmino	82
Gráfica 15. Meconio en LA en a término	83
Gráfica 16. Relación de edad gestacional-peso	83
Gráfica 17. Apagar a los 10 minutos	84
Gráfica 18. Medicamentos de reanimación	85

	pág.
Gráfica 19. VVP	85
Gráfica 20. Compresiones torácicas	86
Gráfica 21. Tiempo hospitalario	86
Gráfica 22. Fiebre	87
Gráfica 23. Actitud	87
Gráfica 24. Taquipnea	88
Gráfica 25. Patologías asociadas a taquipnea	88
Gráfica 26. Rechazo al alimento	89
Gráfica 27. Hemocultivo	90
Gráfica 28. Proteína C reactiva (PCR)	90
Gráfica 29. Velocidad de sedimentación globular	91
Gráfica 30. Recuento de plaquetas	92
Gráfica 31. Recuento de leucocitos	92
Gráfica 32. Citoquímico de LCR	93
Gráfica 33. Otros laboratorios	94
Gráfica 34. Tratamiento A/B	95
Gráfica 35. Duración de antibióticos	96

LISTA DE ANEXOS

	pág.
Anexo A. Instrumento de recolección de información	109
Anexo B. Carta solicitud de las Historias Clínicas en el área respectiva del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo	110

RESUMEN

La sepsis neonatal es una entidad clínica que frecuentemente causa morbilidad y mortalidad de la población infantil, su incidencia en el mundo desarrollado se encuentra entre 0,6% y el 1,2% de todos los nacidos vivos, pero en el mundo en desarrollo puede alcanzar entre el 20 y el 40%. El objetivo de nuestro trabajo es determinar los factores maternos, peri natales y postnatales de la sepsis neonatal temprana en la UBN/UCIN del HUN entre el 1 de enero de 2007 a 1 junio de 2007.

Este estudio es observacional retrospectivo, la población son las historias clínicas de los recién nacidos hospitalizados en el servicio de UCIN y UCBN del HUN HMP con diagnóstico de sepsis neonatal temprana, se incluyeron 60 registros de historias clínicas. Respecto a los factores de riesgo maternos se evidencio una asociación con ruptura prematura de membranas (36.6%) y corioamnionitis (18.3%), de las manifestaciones clínicas mas frecuentes la irritabilidad (59.6%) y la fiebre episódica (37.3%), en cuanto al tratamiento más del 80% se baso en el esquema clásico de una penicilina de amplio espectro con un aminoglucosido (ampicilina / amikacina y/o gentamicina).

Palabras Clave: Sepsis neonatal temprana, riesgo materno.

ABSTRACT

Neonatal sepsis is a clinical entity that causes frequent death among children. Its occurrence in first world countries is between 0.6% and 1.2% of all live births, but in third world countries it can reach as high as 20% - 40%. Our objective is to determine the maternal, prenatal and postnatal factors of early neonatal sepsis at the UBN/UCIN of the HUM between January 1st and June 1st of 2007.

This study is retrospective and observational; it is comprised of the clinical history of newborns who were hospitalized in the UCIN and UCBN of the HUN HMP and diagnosed with early neonatal sepsis. 60 registered cases were included. As far as maternal risks go, a certain degree of association with premature tearing of the membranes (36.6%) and corioamniotitis (59.6%) was noted. The most frequent clinical manifestations were irritability (59.6%) and temporary fever (37.3%). With regards to the actual treatment, more than 80% of it was based on the classic scheme of using wide spectrum penicilin with an aminoglycoside (ampicilina/amikacina and/or gentamicin).

Key words: Sepsis early neonatal, maternal risk.

INTRODUCCIÓN

La sepsis neonatal es una entidad clínica que frecuentemente causa morbilidad y mortalidad de la población infantil. Esta se define como un síndrome caracterizado por signos sistémicos de infección más bacteriemia durante los primeros 30 días de vida.

En los recién nacidos los problemas infecciosos causan un 40% de las muertes, problemas de asfixia y trauma perinatal en un 30% y prematuridad en un 10%, todas estas patologías susceptibles de manejo en un adecuado control.

Los factores de riesgo clínicos para mortalidad neonatal establecidos son el bajo peso al nacer (BPN) y la prematuridad. Además, se ha reconocido una serie de factores socioeconómicos y biológicos que con mayor o menor fuerza de asociación se ha relacionado con la mortalidad neonatal. En Colombia, los factores de riesgo para mortalidad neonatal son una combinación de componentes como las infecciones y bajo peso al nacer.

En Colombia diversos estudios realizados en las principales ciudades revelaron el principal perfil de riesgos específicos de cada región

En nuestro departamento no existen estudios acerca de los factores asociados a la aparición de sepsis neonatal temprana, por lo cual consideramos un buen campo de estudio este tema.

1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

El estudio realizado en nuestro país: “Algunos factores de riesgo para mortalidad neonatal en un hospital de III nivel, Popayán”, un estudio retrospectivo que se llevó a cabo en la Unidad de Cuidado Neonatal del Hospital Universitario San José (HUSJ) de Popayán en el cual se incluyeron 51 casos y 125 controles por un periodo de 18 días. El estudio arrojó como resultados 244 episodios de septicemia con una mortalidad asociada del 10%; predominó la sepsis de inicio precoz sobre la tardía; los principales antecedentes relacionados con la sepsis de inicio temprano fueron el líquido amniótico meconiado caliente y la ruptura prematura de membranas. Las principales bacterias aisladas fueron del genero Estafilococo con un 66,3% mientras que los gramnegativos constituyeron la principal causa de muerte; el Estafilococo coagulasa negativo tuvo una alta incidencia como microorganismo causante de sepsis precoz en RN con antecedentes de madres con RPMO y signos de Corioamnionitis.

En otro estudio realizado en nuestro país “Factores de riesgo asociados a la mortalidad neonatal. Hospital Universitario Ramón González Valencia, 2000”, un estudio de casos y controles en el que se tomaron como casos recién nacidos con peso menor a 1000g o edad gestacional menor a 28 semanas que fallecieron en los primeros 28 días de vida durante el año 2000. Por cada caso se seleccionaron al azar 3 controles que nacieron allí el mismo mes y no fallecieron. Se analizaron 91 casos y 268 controles y se establecieron como factores de riesgo significativos el menor grado de escolaridad de la madre, ocupación en actividades del hogar, número de controles prenatales, antecedente de al menos un mortinato, el peso del neonato y Apgar al minuto.

En la ciudad de León México se llevó a cabo el estudio “Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal en un hospital de tercer nivel de atención”. En este estudio se

comparaba el comportamiento de los recién nacidos sépticos que fallecieron con un grupo de recién nacidos sépticos que sobrevivieron. Se incluyeron en el estudio 116 casos (65 vivos, 51 fallecidos), le antecedente de sufrimiento fetal, la presencia de dificultad respiratoria, el llenado capilar prolongado, la presencia de trombocitopenia y el hemocultivo positivo para *Klebsiella Pneumonie* tuvo una importante asociación con mayor riesgo de muerte.

El estudio "Perfil Microbiológico de Aislamientos en Unidades Neonatales en un Hospital de Tercer Nivel de Bogotá, Colombia" realizado en el año 2005 en el Hospital Materno-infantil, con el objetivo de Investigar la prevalencia y sensibilidad de gérmenes aislados en recién nacidos hospitalizados. Se analizaron los cultivos para aerobios y aerobios facultativos practicados entre febrero y diciembre del 2002. Los resultados fueron positivos 1 097 de 3 710 cultivos; se aislaron 64,3 % Gram-positivos, 30,6 % Gram-negativos y 4,9 % *Candidas*. Los Gram-positivos aislados fueron: estafilococos coagulasa negativa (64,2 %); *Enterococcus* (13,8 %) y estafilococos coagulasa positiva (13,3 %). Los Gram-negativos mas frecuentes fueron *Klebsielas* (45,2 %); *Escherichia coli* (30,9 %) y *Serratias* (10,1 %).

2. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

La sepsis se define como la respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) frente a la infección.

La infección se establece al haber un hemocultivo positivo o algún foco infeccioso; pero debido al potencial catastrófico de esta entidad clínica se debe iniciar un esquema antibiótico empírico y por lo tanto a veces no es posible establecer el agente etiológico.

La sepsis neonatal se divide en temprana, cuando el inicio de la enfermedad se da antes de los 7 primeros días de vida y tardía cuando comienza entre los 8 y 28 días de vida.

Los principales factores de riesgo son bajo peso al nacer, género masculino, pre eclampsia, hipoxia perinatal, ruptura prematura de membranas, infección materna, corioamnionitis y prematurez.^{1 2}

De acuerdo con estadísticas de la OMS la sepsis es responsable del 10% de la mortalidad de los neonatos, junto con la prematurez.

El 98% de las muertes neonatales ocurren en países en desarrollo. Las cifras de mortalidad neonatal en nuestro país son relativamente escasas. Aquí como en muchos de estos países, la mortalidad neonatal cada vez representa una mayor proporción de la mortalidad infantil, aportando actualmente el 57% de los decesos en el primer año de vida, con una tasa de 19 muertes neonatales por cada 1000 nacidos vivos. Esta tendencia ya había sido observada en Cali (segunda ciudad

¹ Soman M Green B, Daling J. Risk factors for early neonatal sepsis. Am J Epidemiol 1985;121

² Kaftan H, Kinney. Early onset neonatal bacterial infections. Semin Perinatol 1998; 22

colombiana en población) desde 1982, cuando el componente neonatal constituía 57.6% de la mortalidad infantil.

En general, se ha observado una disminución considerable en los últimos 30 años, es así como en 1993 se reportaron tasas de 4.5 por 1.000 en el Japón, 5 en Irlanda, 6.2 en Alemania, 6.6 en el Reino Unido, 6.8 en Francia y 7.5 en Estados Unidos; Cuba alcanzó en 1994 una tasa de 9.4, cifra sólo comparable con países desarrollados, mientras que en el mismo año se reportaron en Haití tasas de 87 y en Bolivia 80 por 1.000 nacidos vivos.

En Colombia, las cifras de mortalidad infantil reportadas se ubican en 28 por mil nacidos vivos en 1990, 24 en 1995 y 21 en el año 2000. El departamento de Antioquia reportó una tasa de 12 para 1996 y 19.3 para 1998. En Santander, las tasas proyectadas según informe del Departamento Nacional de Estadística (DANE) para el quinquenio 1995-2000 es de 6, y para el 2000 al 2005 son de 6.0 por mil nacimientos.

Para el año 2005 la mortalidad mundial en los niños menores de 10 años fue de 10 millones, de las cuales 5 millones correspondieron a muertes neonatales. En Colombia la mortalidad neonatal fue la responsable del 57% de muertes de niños durante el primer año de vida y del 53% de la mortalidad perinatal que es aquella que ocurre entre las 22 semanas de edad gestacional y los 7 días de vida extrauterina. De estos recién nacidos las dos terceras partes mueren el primer día y una tercera parte fallecen la primera hora. Este evento tiene una importancia y magnitud de tal envergadura que es considerado como uno de los indicadores de desarrollo de las comunidades a nivel mundial.

La incidencia de sepsis neonatal en el mundo desarrollado se encuentra entre 0,6% y el 1,2% de todos los nacidos vivos, pero en el mundo en desarrollo puede alcanzar entre el 20 y el 40% de todos los nacidos vivos.

El estudio se realiza basado en la información obtenida del archivo de Historias Clínicas sobre neonatos, que presentaron sintomatología, hallazgos clínicos y paraclínicos compatibles con un cuadro típico de sepsis neonatal temprana. Estas historias son de fácil acceso y se cuenta con el apoyo del personal encargado de administrarlas.

Contamos con el apoyo del personal médico, equipo de enfermería involucrado en el manejo de pacientes pediátricos con sepsis neonatal tardía que se encuentran disponibles en las horas de la mañana de lunes a viernes, a partir de las 8:00 AM. Para la elaboración de nuestro proyecto se requiere espacio para reunirnos, computador para almacenar y procesar información el cual se encuentra en buen estado, servicio de impresión y papelería, dinero para gastos extra y transporte que será cubierto por cada uno de nosotros.

De acuerdo con esto se plantea:

¿Cuáles son los factores maternos, perinatales y posnatales de la sepsis neonatal temprana en la UCI neonatal del Hospital Universitario de Neiva Hernando Moncaleano Perdomo en el periodo comprendido entre 1° enero 2007 a 1° junio de 2007?

3. JUSTIFICACIÓN

Debido a la alta frecuencia de casos de sepsis neonatal temprana en la unidad básica neonatal y la unidad de cuidados intensivos del Hospital Universitario de la ciudad de Neiva, su elevada morbimortalidad y costos, consideramos de vital importancia la realización de un análisis de datos que muestre e identifique plenamente parámetros determinantes en la aparición de dicha patología.








Como estudiantes de medicina intentamos encontrar una forma de aportar al desarrollo de actividades de prevención, control y adecuado manejo de enfermedades de gran impacto en la sociedad, por esta razón nuestro estudio se enfoca probablemente en una de las patologías con más alta tasa de morbimortalidad en la población pediátrica, por lo cual se busca realizar un estudio útil que revele cifras y datos verídicos que ayuden a mejorar el planteamiento de estrategias que encaminen a la atención integral de esta enfermedad.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar los factores maternos, perinatales y posnatales de la sepsis neonatal temprana en la UBN/UCIN del HUN entre el 1 de enero de 2007 a 1 junio de 2007

4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

-  Identificar las características socio-demográficas de los pacientes con sepsis neonatal temprana.
-  Determinar los factores gineco obstétricos maternos.
-  Determinar los factores perinatales.
-  Describir las características clínicas de la sepsis neonatal temprana.
-  Describir la morbilidad relacionadas con la sepsis neonatal temprana.
-  Describir las características antropométricas de los recién nacidos con sepsis neonatal temprana.
-  Describir el manejo terapéutico de los casos.

5. MARCO TEORICO

5.1 EPIDEMIOLOGIA

La alta incidencia de sepsis y choque séptico, en particular por bacilos Gram negativos se correlacionan con el aumento de la población que poseen aumentando la susceptibilidad en pacientes con enfermedades oncológicas o con colagenopatías, en quienes es frecuente el empleo de inmunosupresores y procedimientos quirúrgicos altamente invasivos y agresivos. En países subdesarrollados las tasas de incidencia se ven también afectadas por otros factores como el estado nutricional deficiente, mala prestación de servicios médicos, remisión tardía de los pacientes con sépsis a un tercer nivel de atención, uso inadecuado e indiscriminado de antibióticos de amplio espectro y alta recurrencia de infecciones gastrointestinales y enfermedades respiratorias en la población pediátrica.

La sepsis neonatal ha disminuido su incidencia general en los últimos 10 años, pero no así la mortalidad y morbilidad en lactantes prematuros asociado al muy bajo peso al nacer donde sigue siendo elevada, sumado a la necesidad de técnicas invasivas para la supervivencia de estos, y a pesar del uso de potentes agentes antimicrobianos³.

La incidencia de sepsis neonatal en el mundo desarrollado se encuentra entre 0,6% y el 1,2% de todos los nacidos vivos, pero en el mundo en desarrollo puede alcanzar entre el 20 y el 40% de todos los nacidos vivos. Esta patología representa un desafío para los servicios de neonatología de todo el mundo; es

³HAQUE K, MOHAN P. Pentoxifilina para la sepsis neonatal. Biblioteca Cochrane Plus [en línea] 2005 [fecha de acceso 13 de diciembre de 2005]; (4). URL disponible en: <http://www.update-software.com/AbstractsES/ab004205-ES.htm>

imprescindible un diagnóstico precoz, específico, y un tratamiento antimicrobiano adecuado que nos permita reducir los índices de morbimortalidad.⁴

Su prevalencia varía entre un 12% y un 35% de los pacientes internados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal (UCIN).

En un estudio realizado en Bucaramanga⁵ se calculó que la mortalidad neonatal para 1999 correspondía al 53% del total de la mortalidad perinatal (MPN). A su vez, la MPN que se reporta en Colombia corresponde al 45% de la mortalidad infantil (MI), evento cuya importancia y magnitud es de tal envergadura que es considerado como uno de los indicadores de desarrollo de las comunidades a nivel mundial.

5.2 DEFINICIONES CLINICAS

5.2.1 SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. El SIRS representa la respuesta del huésped a la infección o al daño tisular difuso, caracterizado por la liberación de varios mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios. La liberación local de mediadores es crítica en el desarrollo de la respuesta inflamatoria. Si la respuesta inicial es balanceada y controlada, se preserva la homeostasis. Sin embargo, si la respuesta es excesiva, hay compromiso sistémico que termina en daño de órganos.

Las citoquinas son un grupo de proteínas secretadas en respuesta a estímulos antigénicos o inflamatorios que median la inmunidad natural y la adquirida y poseen efectos locales y sistémicos. Estas acciones incluyen la iniciación de la cascada de inflamación, la regulación de la activación y quimiotaxis de los

⁴FRANZ AR, y col. The determination combined of the interleucina 8 and the protein C reactivates reduces the antibiotic unnecessary treatment of the neonatos: randomized, controlled and multicentral test. Pediatrics 2004; 58 (1): 40-47.

linfocitos, la regulación de la inmunidad natural, la estimulación, crecimiento y diferenciación de células progenitoras en la médula ósea, y la regulación de la inflamación mediada inmunológicamente.

El diagnóstico de SIRS se realiza con 2 o más de los siguientes criterios:

- ❖ Temperatura central $>38.5^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$.
- ❖ Taquicardia no justificada por más de 0.5 a 4 horas. En menores de 1 año, bradicardia por más de 0.5 horas.
- ❖ Taquipnea no desarrollada por factores neuromusculares.
- ❖ Llenado capilar > 3 seg.
- ❖ Leucocitosis (25000) o leucopenia (4000) o $>10\%$ de neutrófilos inmaduros.
- ❖ PCR +.
- ❖ IL6 o IL8 > 70 pg/ml.

Este insulto que provoca la aparición del síndrome puede ser infeccioso o secundario a una variedad de procesos no infecciosos: trauma, quemaduras, cirugías mayores, pancreatitis y shock hemorrágico.

5.2.2 CARS: Sind. De respuesta anti Inflamatoria compensatoria. Es un factor crítico en el intento de mantener la homeostasis. Inicialmente, los efectos de las repuestas proinflamatorias y antiinflamatorias son locales. Los efectos sistémicos resultantes en cada respuesta son excesivos. Un CARS desbalanceado resulta en pérdida de energía y en un riesgo aumentado de infección secundaria y los niveles persistentemente elevados de mediadores proinflamatorios o antiinflamatorios están asociados a un mayor riesgo de mortalidad.

5.2.3 Infección. Sospecha clínica o confirmación (por cultivo positivo, contaminación de tejidos, cambios en la prueba de reacción de polimerasa) de colonización causada por un patógeno.

5.2.4 Bacteremia. Bacterias viables en sangre sin respuesta clínica. De igual valor es la presencia virus, hongos, parásitos, etc.

5.2.5 Sepsis. SIRS con la presencia de resultados sospechosos o confirmación de infección.

5.2.6 Sepsis severa. Sepsis con hipoperfusión que se complica con disfunción de órgano cardiovascular o síndrome de distress respiratorio agudo o disfunción de 2 o mas órganos. Aun se observa respuesta a cargas de LEV.

5.2.7 Hipo perfusión. Estado clínico en el cual hay poco aporte de O₂ a los tejidos, manifestado por: Trastornos SNC, acidosis láctica, pulsos débiles, llenado capilar > 3 seg, piel fría, oliguria, hipotensión.

5.2.8 Choque séptico. Sepsis grave que no responde a líquidos y requiere manejo con inotrópicos. Es compensada, cuando hay signos clínicos de hipoperfusión pero la TA está normal, y, descompensada, cuando además se observa hipotensión.

5.2.9 Falla organiza multisistemica. Compromiso de 2 o más órganos:

DISFUNCIÓN CARDIOVASCULAR:

- ❖ Si posterior a la administración de un bolo de líquidos endovenosos isotónicos ≥ 40 ml/kg en 1 hora persiste hipotensión.
- ❖ Necesidad de medicamentos vaso activos vaso activos para mantener TA (dopamina, dobutamina, epinefrina).
- ❖ 2 o más de los siguientes: acidosis metabólica no explicada (déficit de base >5.0 mEq/L), aumento de lactato arterial $+2$ veces el normal, oliguria (orina -0.5 ml/k/h), llenado capilar $+5$ seg, brecha de temperatura $+3^{\circ}\text{C}$.

DISFUNCIÓN RESPIRATORIA:

- ❖ $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300$ en ausencia de enfermedad cardíaca cianosis ante o enfermedad pulmonar preexistente.
- ❖ $\text{PaCO}_2 > 65$ torr o 20 mm Hg sobre la línea base de PaCO_2 .
- ❖ Necesidad de $>50\%$ FIO_2 para mantener una saturación $\geq 92\%$.
- ❖ Necesidad de ventilación mecánica.

DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA:

- ❖ Glasgow ≤ 11
- ❖ Cambios agudos en el estado mental con disminución en la puntuación de Glasgow ≥ 3 de la línea anormal de base.

DISFUNCIÓN HEMATOLÓGICA:

- ❖ Plaquetas $< 80.000/\text{mm}^3$ o disminución del 50% en los 3 días previos (pacientes hematológicos y oncológicos crónicos).
- ❖ INR > 2 .

DISFUNCIÓN RENAL:

- ❖ Creatinina sérica ≥ 2 veces sobre el límite normal para la edad.
- ❖ Duplicación de la línea de base de creatinina.

DISFUNCIÓN HEPÁTICA:

- ❖ Bilirrubina total ≥ 4 mg/dL (no aplicable para recién nacidos).
- ❖ ALT aumentada 2 veces

5.3 FISIOPATOLOGIA

La sepsis es tanto el efecto como la causa de cambios sistémicos en la homeostasis que predisponen al desarrollo del daño de los órganos. El endotelio microvascular es casi un órgano independiente, blanco de lesión en varias enfermedades, particularmente las relacionadas con mediadores circulantes como la sepsis y en la cual en respuesta a una infección invasiva, la lesión más significativa ocurre a nivel microvascular, produciendo alteración del endotelio, oclusión vascular con isquemia y aumento de la permeabilidad capilar con formación de edema. La pérdida de líquido transcapilar lleva a una disminución de llenado venoso, con una disminución consecuente del gasto cardíaco, de la perfusión tisular y de la entrega de oxígeno. El gasto cardíaco logra mantenerse por el incremento de la frecuencia cardíaca que junto a la vasoconstricción periférica es parte del reflejo neuroendocrino producido para mantener la perfusión miocárdica y la cerebral. Como resultado de esta reducción selectiva del flujo a nivel renal y adrenal, se activa el sistema renina-angiotensina y se libera ACTH. Las pérdidas continuas de líquidos producen caída del gasto cardíaco, con mayor

reducción del flujo a los órganos esplácnicos, resultando en oliguria e isquemia mesentérica. Así, se exceden los mecanismos compensatorios ocurriendo la depresión miocárdica, la hipotensión e hiperfusión generalizada, cerebral y coronaria y al nivel celular la alteración del mecanismo de transporte transmembrana de Na/K dependiente del ATP.

Esta lesión de la microvasculatura se produce inicialmente por la activación del sistema inflamatorio y otras cascadas enzimáticas como la activación del complemento, la producción de oxidantes endoteliales, la agregación plaquetaria, la activación de neutrófilos, la producción de citoquinas desde los monocitos, la cascada del ácido araquidónico y los productos del metabolismo anaerobio. La participación en mayor o menor grado de cada uno de estos sistemas en la génesis de la sepsis se desconoce, pero es indudable la interacción de sus mecanismos para incluso activarse entre sí y contribuir de este modo al desencadenamiento de una respuesta inflamatorio exagerada y autodestructiva, que lleva al cuadro del choque séptico. El resultado de la agresión fisiológica inicial es la inflamación local en minutos a horas después del evento. Pero ya ha sido documentado que ocurre además una respuesta inflamatorio generalizada, que sería el mecanismo protector, pero el cual puede a su vez producir más daño que la agresión inicial simple. Si esta agresión persiste (debido a alteración inmunocompetente del huésped o la disminución de sus reservas fisiológicas), como sería en el caso de una barrera gastrointestinal débil o de un tejido desvitalizado presente, es un estímulo que "ceba" o sensibiliza el sistema inflamatorio del paciente para responder a una agresión subsecuente con una respuesta inflamatorio amplificada, modulada por el sistema nervioso central y las hormonas contrarregulatorias (hipercatabólicas), de la respuesta endocrina. Se produce entonces la inestabilidad hemodinámica y el daño tisular en múltiples órganos distantes del blanco inicial.

El proceso produce una insuficiencia vascular periférico, que lleva a una disminución en la resistencia vascular periférico con hipotensión arterial a pesar de elevarse el gasto cardíaco. La vasodilatación abre comunicaciones vasculares que aunadas a la vasoconstricción capilar aumentan el cortocircuito arteriovenoso. La mala distribución del flujo sanguíneo a nivel capilar, base de la acidosis perpetúa la resistencia vascular baja y la hipotensión refractaria. Un grado creciente de disminución en la resistencia vascular sistémica se compagina con una mayor mortalidad. Estas manifestaciones hemodinámicas características del choque séptico, no son otra cosa que una respuesta cardiovascular adaptativa a las anomalías ya descritas en el tono vascular. Tradicionalmente, se han aceptado dos fases en esta respuesta: una hiperdinámica temprana y otra hipodinámica tardía, que no necesariamente se observa en todos los pacientes. A continuación analizaremos las etapas de lo que pudiera llamarse el espectro de la respuesta fisiológica hemodinámica que ocurre con la progresión del cuadro sepsis/ choque séptico.

5.3.1 A: Estado hiperdinámico simple o estable. Evoluciona en el período post-resucitación y parece correlacionarse con el grado de daño tisular inicial y de los órganos primarios. Es la respuesta inicial observada en la sepsis compensada y después de trauma o cirugía mayor. Se caracteriza por una respuesta simpática con taquicardia y elevación del índice cardíaco y del consumo de oxígeno. La ausencia de esta fase significa una respuesta anormal.

5.3.2 B: Acentuación de la respuesta de estrés séptica. Ocurre por la estimulación del sistema nervioso central, dando paso también a una amplificación del estado hiperdinámico, debida probablemente a las bacterias sistémicas, sus bioproductos, pero no necesariamente a una infección. Es conocido también como síndrome de sepsis donde comienza a presentarse cierta inestabilidad

hemodinámica, que requiere de infusión de volumen e inotrópicos, para mantener la perfusión y entrega de O₂ (DO₂) adecuadas. Es una etapa más severa de deterioro en el proceso séptico: la respuesta simpática comienza a ser insuficiente para cubrir las necesidades tisulares periféricas. Consecuentemente, se reduce el consumo de oxígeno pero la demanda aumenta y sobreviene la acidosis láctica, que puede enmascarse con una alcalosis respiratoria compensatorio. El gasto cardíaco permanece aumentado 1.5 a 2 veces su valor normal, aunque hay una hiporregulación de los receptores y β agonistas, producida por los mediadores inflamatorios que lleva a hipotensión y función cardíaca alterada.

5.3.3 C: Fase hipo dinámica. El gasto cardíaco permanece bajo y aparecen los signos de mala perfusión. La insuficiencia respiratoria prevalece sobre el proceso séptico y ocurre hipercapnia con acidosis respiratoria. La mortalidad es alrededor del 50% al 80%, con una rápida progresión a la disfunción multiorgánica.

5.3.4 D: Estado cardiogenico o de disfunción orgánica múltiple. Representa un patrón de falla miocárdica más que circulatoria. El índice cardíaco cae y la diferencia arteriovenosa de O₂ se amplía, reflejando un intento de compensar el estado de bajo flujo con una mayor extracción de O₂ por los tejidos. Este gasto cardíaco bajo se vuelve refractario al tratamiento con volumen o β agonistas, de modo que prácticamente la disfunción de varios órganos queda establecida y la falla pulmonar es frecuentemente seguida de la falla hepática y renal.

Además de la insuficiencia vascular característica del cuadro, se agrega la depresión miocárdica como consecuencia directa de la acción de los mediadores inflamatorios y la cual puede observarse por la disminución progresiva de la fracción de eyección ventricular, concomitantemente con la dilatación ventricular izquierda demostrada a su vez, por el aumento del volumen diastólico final. En los

pacientes que sobreviven al choque, esta falla miocárdica dura 2 a 4 días y luego en 10 a 14 días de la aparición del cuadro retorna a lo normal. El proceso puede resumirse así: el corazón se dilata cuando disminuye su fracción de eyección (mecanismo desconocido) y a través del mecanismo de Frank Starling puede mantener el volumen sistólico y el gasto cardíaco. El perfil hemodinámico consiste entonces en: fracción de eyección disminuida, índice de volumen diastólico final aumentado y ventrículo izquierdo dilatado. Los pacientes que no sobreviven, no han mostrado este patrón consistentemente y más bien mantienen la fracción de eyección y el tamaño ventricular normal, así que la dilatación ventricular parece ser un mecanismo compensatorio y la falla en desarrollarse se asocia con mayor mortalidad.⁶

5.4 CUADRO CLINICO

Aparece en los primeros 3 días de vida, con un comienzo agudo y con signos clínicos (decaimiento, escasa vitalidad y/o irritabilidad, inestabilidad térmica y rechazo del alimento). Si el cuadro progresa la clínica se hace más florida, apareciendo síntomas: neurológicos (llanto agudo convulsiones, letargia y fontanela llena), consecuencia de la frecuente participación del SNC, especialmente en las infecciones por *Estreptococo B* y *E.coli*, responsables también de un alto número de osteoartritis; digestivos, urinarios (con anormalidades en el sedimento), hematológicos (ictericia, púrpura, esplenomegalia, sangrado digestivo), respiratorios (polipnea, bradipnea, llanto quejumbroso, distres), musculoesqueléticos (dolor, paresias, posturas atípicas). También son frecuentes las manifestaciones cutáneo-mucosas como rash, piodermatitis, onfalitis, abscesos, conjuntivitis, rinitis o secreción por el oído externo.

⁶ REPÚBLICA DE COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD. Mortalidad infantil proporcional por grupos de causas y estratos de NBI del municipio. <http://www.col.ops-oms.org/sivigila/mortalidad/38.html>

Los signos clínicos pueden estar presentes desde el nacimiento y son inespecíficos. Es frecuente que se encuentren antecedentes de problemas perinatales, rotura prematura de membrana, parto prolongado, amnionitis, fiebre materna, hipertensión/ preeclampsia, prematurez y asfixia intrauterina. Sin embargo en ocasiones como puede ocurrir en la sepsis por EGB, no hay ningún antecedente patológico que pueda alertar al medico y se presentan signos clínicos graves en un niño que nació de parto normal. Para la confirmación del diagnóstico es necesario un hemocultivo o liquido cefalorraquídeo (LCR) positivo.

5.5 FACTORES DE RIESGO

ANTECEDENTES FAMILIARES DE HERMANOS CON ENFERMEDAD BACTERIANA SISTÉMICA ANTES DE LOS TRES MESES DE EDAD.

Trastornos maternos

Ruptura prematura de membranas o tiempo prolongado entre ruptura de las membranas y el parto

Corioamnionitis

Infección del tracto urinario

Características del trabajo de parto

Trabajo de parto prematuro

Taquicardia fetal sin fiebre materna, pérdida de [sangre](#), hipotensión o medicación que induzca taquicardia

Características del recién nacido

Líquido amniótico teñido de meconio

Requerimiento de oxígeno

Fiebre

Neutropenia

Sexo masculino

Anomalías congénitas que producen ruptura de las barreras anatómicas a la infección

Leucocitos PMN y microorganismos intracelulares en el aspirado gástrico

7

Los factores que tienen significancia como factores de riesgo para sepsis neonatal son: edad gestacional pretermino, el bajo peso al nacer, la ruptura prematura de membranas, la infección de vías urinarias y la corioamnionitis, La hipertensión arterial, la utilización de la vía central y ventilación mecánica como procedimientos invasivos fueron factores de significancia para la sepsis neonatal tardía. Los factores que favorecieron al fallecimiento de los niños fueron: ser recién nacidos pretérmino, tener bajo peso al nacer, que la madre haya presentado infección de vías urinarias y la utilización de vías central y ventilación mecánica en los neonatos.

5.5.1 Corioamnionitis. Es una infección de las membranas placentarias y del líquido amniótico. Se presenta en un 1 a 2 por ciento de todos los embarazos, pero es mucho más común en los partos prematuros. La corioamnionitis puede causar bacteremia (infección en la sangre) en la madre y provocar un parto prematuro y una grave infección en el neonato. La corioamnionitis también se denomina infección intra-amniótica y amnionitis.

⁷ Schaffer-Avery. "Enfermedades del recién nacido"

Los organismos generalmente responsables de la corioamnionitis son los que normalmente se encuentran en la vagina, incluyendo la *Escherichia coli* (*E. coli*). Los estreptococos grupo B también pueden producir la infección. La corioamnionitis se puede desarrollar cuando se produce una ruptura de las membranas (bolsa de líquido amniótico) durante un largo período. Esto permite el ingreso de microorganismos vaginales al útero.

Los síntomas más comunes de la corioamnionitis. pueden incluir:

- Fiebre
- Aumento de la frecuencia cardíaca en la madre y el feto
- Dolor o sensibilidad en el útero
- Olor desagradable del líquido amniótico

Los síntomas de la corioamnionitis pueden parecerse a los de otros trastornos o problemas médicos.

5.5.2 Prematurez. En prematuros hay alteraciones inherentes a la inmadurez del sistema inmunitario tales como producción ineficaz de inmunoglobulina, complemento y capacidad fagocítica. Después de la ruptura prolongada de membrana el riesgo de infección en prematuros es de 8 a 11 veces mayor que la de lactantes a término presentando una tasa de ataque que oscila entre 4-11%.

5.5.3 Asfixia prenatal. Se estimó que una puntuación apgar a los 5 minutos mayor de 6 en presencia de ruptura prolongada de membrana fue un fuerte valor predictivo de sepsis neonatal por corioamnionitis.

5.5.4 Género masculino. Estudios anteriores han revelado que los lactantes varones tienen 2 a 6 veces más probabilidades de presentar sepsis perinatal que las mujeres. Aun no se han dilucidado las causas.

5.5.5 Infección materna de vías urinarias. Si no es tratada o resuelta antes del parto, la afección de las vías urinarias se relaciona con un mayor riesgo de infección en recién nacidos, porque aumenta la incidencia de parto prematuro y la tasa de corioamnionitis.

La presencia de dos de estos factores aumenta el riesgo hasta de 35 veces; al presentarse tres factores concomitantes se puede aumentar el riesgo hasta en un 30%

5.6 AGENTES ETIOLOGICOS

5.6.1 Infección por Escherichia coli

5.6.1.1. Agente etiológico y epidemiología. La *Escherichia coli* es un bacilo gramnegativo perteneciente a la familia de las Enterobacteriaceas, móvil por flagelos peritricos, anaerobios facultativos, son indol positivas, descarboxilan la lisina, fermentan el manitol, y producen gas a partir de glucosa. La *E. coli* es la bacteria gramnegativa más comúnmente productora de septicemia durante el período neonatal. Alrededor del 40% de las cepas de *E. Coli* que causan septicemia poseen el antígeno capsular K1 y es normal identificar cepas idénticas a las sanguíneas en los cultivos de nasofaringe o recto del paciente.

5.6.1.2 Manifestaciones clínicas. Las características clínicas de la sepsis por *E. Coli* son generalmente similares a las observadas en los recién nacidos con

enfermedad causada por otros patógenos. Hoy en día es materia de preocupación la aparición de infección en neonatos prematuros, sobre todo después de ruptura de membranas, causadas por enterobacterias resistentes, hecho favorecido por el uso de antibióticos en la madre.

5.6.1.3 Diagnóstico. Al igual que en las infecciones causadas por otros microorganismos, el patrón de oro en el diagnóstico de sepsis por E. Coli está dado por el aislamiento del germen de la sangre o el líquido cefalorraquídeo. Asimismo, el diagnóstico de infección bacteriana sistémica debe comenzar con una evaluación cuidadosa de los signos y síntomas del recién nacido, un examen físico, información de indicadores de laboratorio, y una historia que incluya antecedentes maternos y relevantes recientes de la sala de neonatología.

La muestra de sangre debe ser de un mínimo de 0,5 ml. Con frecuencia antes de iniciar el tratamiento antimicrobiano es útil obtener cultivos de otros sitios, como por ejemplo de orina y líquido cefalorraquídeo.

5.6.1.4. Tratamiento. Cuando se detecta E. Coli colonizando abundantemente la vagina, se vio que está asociado a mayor morbilidad materna y neonatal, pero no está establecido si es útil la intervención en estos casos. Sí hay que tener en cuenta si se presentan factores de riesgo como ser fiebre intraparto, parto prematuro o signos de infección neonatal. En estos últimos casos debe valorarse el uso de antibióticos en la madre y/o en el recién nacido.

En el caso de obtención de un exudado vaginal positivo para E. Coli sensible a Ampicilina, se usará como profilaxis Ampicilina 2 gramos, intravenosa, seguidos de 1 gramo intravenosa cada 4 horas hasta el nacimiento.

5.6.2 INFECCIÓN POR ESTREPTOCOCO β -HEMOLÍTICO DEL GRUPO B

5.6.2.1 Agente etiológico. El estreptococo del Grupo B (EGB) o *Streptococcus agalactiae* es el microorganismo grampositivo más común productor de septicemia y meningitis durante el primer mes de vida de recién nacidos mayores de 37 semanas de gestación. Se trata de microorganismos esféricos u ovoides, se disponen en cadenas. Son típicamente β -hemolíticos y sólo un poco más grandes que las colonias (1 a 2 mm de diámetro). Hidrolizan el hipurato de sodio y dan positivo a la prueba de CAMP.

Se incluyen 9 serotipos, de los cuales es el III el que predomina en las infecciones neonatales. Una de las vías de infección es la transmisión vertical de una madre al hijo. En algunas salas de neonatología se ha implicado la adquisición hospitalaria.

5.6.2.2 Epidemiología. El EGB es flora normal del aparato gastrointestinal y genitourinario, colonizando menos frecuentemente la faringe. En el momento del parto se encuentra en la vagina o ano en un 5 a 35% de las mujeres embarazadas en nuestro país. La tasa de transmisión vertical es del 50% y de estos recién nacidos el 1-2% desarrollan enfermedad clínica (3 por 1000 de nacido vivos). El factor de mayor importancia es la exposición del recién nacido al microorganismo en el aparato genital de la madre, pero otros factores pueden modificar de manera adversa la evolución del bebé, como ser el parto pretérmino, corioamnionitis materna, rotura de membranas más de 18 horas antes del parto y la exposición a un alto inóculo por una cepa virulenta de EGB. Otro factor a tener en cuenta es la concentración materna de anticuerpos séricos contra el polisacárido capsular del estreptococo.

5.6.2.3 Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones clínicas más comunes de las infecciones por *Streptococcus* del Grupo B son septicemia, neumonía y meningitis. En la mujer embarazada puede ser causa de infección urinaria, relacionada con un alto nivel de colonización genital, siendo también importante

como germen causante de corioamnionitis y endometritis. En algunos trabajos se lo ha relacionado con bajo peso al nacer, con parto prematuro, rotura de membranas y muerte fetal.

En el neonato puede aparecer como infección localizada o sistémica desde el nacimiento hasta el 3º mes de vida. Puede presentarse bajo dos formas clínica y epidemiológicamente diferentes: **sepsis temprana** y **sepsis tardía** siendo más frecuente la primera. La sepsis precoz se adquiere antes o durante el momento del parto. Los síntomas aparecen durante la primera semana de vida y se caracteriza por distrés respiratorio, apnea, taquipnea, neumonía, shock y menos frecuente, meningitis. El índice de mortalidad es del 20 al 25%. En la sepsis tardía los síntomas aparecen entre la 3ª y 4ª semana de vida, pudiendo presentarse hasta los 3 meses de edad como una bacteriemia oculta o una meningitis.

.Tabla 5. Características clínicas de la enfermedad clínica por estreptococos del Grupo B. Fuente: Infecciones perinatales bacterianas. Ruvinsky et al.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD POR EGB		
CARACTERÍSTICA	INICIO TEMPRANO	INICIO TARDÍO
Edad al inicio	0-7 días	8-30 días
Complicaciones maternas	Frecuentes	Raras
Incidencia de prematurez		
Serotipos frecuentes	Frecuente (30%)	Rara
Mortalidad	I, II, III, V	III (90%)
	5-20%	2-6%

En la Tabla 5 pueden verse las características de la enfermedad

5.6.2.4 Diagnóstico. Es recomendable estudiar la colonización de vagina y recto como screening entre las semanas 35 y 37 de gestación, y siempre que exista sospecha de corioamnionitis.

Las muestras se toman con hisopo estéril, una del introito vaginal (sin utilizar espéculo) y otra de la zona perianal, colocando los hisopos cada uno en tubo seco. Estos hisopos se siembran en medio rico de enriquecimiento para EGB, como por ejemplo, Caldo Cerebro-corazón con gentamicina y ácido nalidíxico, o Tod Hewitt. Se incuba 18-24 horas y se hace un subcultivo en agar sangre, identificando a las colonias β -hemolíticas como estreptococos Grupo B, teniendo en cuenta que un 7-10% de los EGB son no hemolíticos.

No se aconsejan las técnicas de detección de antígenos para diagnosticar las embarazadas portadoras. Pueden utilizarse técnicas moleculares como el PCR en tiempo real para identificar a las gestantes portadoras en el momento del parto.

En cuanto al diagnóstico en el neonato el patrón oro es el aislamiento del microorganismo de la sangre. Para ello, ante la sospecha de sepsis, es imprescindible la toma de por lo menos un hemocultivo de sangre periférica. Dada la frecuente participación meníngea en la sepsis perinatal en todas sus fases, se recomienda hacer una punción lumbar. El urocultivo no está indicado en la sepsis temprana.

5.6.2.5 Prevención de la infección por EGB. A las embarazadas con factores de riesgo se les deberá administrar profilaxis antibiótica para prevenir la infección neonatal precoz por EGB. Dentro de los siguientes factores de riesgo se debe practicar la profilaxis:

- ❖ Embarazadas con colonización positiva.

- ❖ Detección durante la gestación de bacteriuria, sintomática a asintomática, por EGB.
- ❖ Existencia de antecedente de hijo previo con sepsis por EGB, independientemente del estado de colonización.
- ❖ Parto prematuro con edad gestacional menor de 37 semanas si no se conoce el estado de portadora de EGB.
- ❖ Presencia de algunos de los siguientes factores: fiebre intraparto (mayor a 38°C) y/o rotura de membranas ovulares superior a 18 horas en prematuros o 24 horas en recién nacidos a término.

La profilaxis antibiótica constaría de la administración al comienzo del trabajo de parto de Penicilina G intravenosa (5 millones de UI y repetir 2,5 millones de UI cada 4 horas hasta su finalización) o Ampicilina intravenosa (sólo si no se dispone de penicilina, 2 grs y repetir 1 gr cada 4 horas hasta su finalización).

Ante casos de alergia a beta-lactámicos usar Clindamicina 900 mg intravenosa cada 8 horas, o Vancomicina 1 g. cada 12 horas intravenosa.

5.6.2.6 Tratamiento. Antes de efectuar el diagnóstico definitivo, ante la sospecha de sepsis o de meningitis, se debe comenzar la antibioticoterapia utilizando una combinación de Ampicilina 200 mg/kg/día o Penicilina G 300.000-400.000 U/kg/día más Gentamicina 5-7 mg/kg/día, durante 10 a 14 días.

5.6.3 Infección por listeria monocytogenes

5.6.3.1 Agente etiológico y epidemiología

Listeria monocytogenes es un bacilo grampositivo pequeño, aeróbico, móvil, catalasa positiva, oxidasa negativa, las reacciones de Voges-Proskauer y rojo de metilo son positivas. Hidroliza la esculina en pocas horas, pero no la urea ni la gelatina; no produce indol ni SH₂. Produce ácido de la D-glucosa y de otros

azúcares. El contenido de guanina-citosina de su ADN es bajo, entre el 36% y el 38%, crece lentamente en el laboratorio y produce una zona pequeña de hemólisis en agar sangre. Es un parásito intracelular facultativo que se encuentra ampliamente en el ambiente, y la infección en humanos se observa a veces por el contacto con animales domésticos o alimentos contaminados. La infección se transmite vía transplacentaria, vía ascendente o durante el parto. La tasa de prevalencia estimada en Estados Unidos es del 13/100.000 recién nacidos vivos.

5.6.3.2 Manifestaciones clínicas. Al igual que en las infecciones por EGB, existen dos formas: de inicio temprano o precoz y de inicio tardío. La afectación fetal puede ser causa de muerte fetal y aborto, parto prematuro de un neonato infectado con el cuadro clínico denominado granulomatosis infantiséptica. Esta enfermedad se caracteriza por la formación de abscesos o granulomas diseminados en órganos internos como hígado, pulmón, bazo, riñón y cerebro. Las manifestaciones se producen solamente cuando la infección se ha adquirido dentro del útero, a través de la placenta, y el pronóstico es muy grave, con una mortalidad del 60%. La enfermedad de inicio precoz tiene una incidencia de alrededor de 1,5 por 10.000 partos. La enfermedad de inicio tardío toma la forma de meningitis, apareciendo habitualmente en la segunda semana de vida, pudiendo ocurrir hasta la cuarta a quinta semana. El LCR tiene pleocitosis marcada, la glucosa generalmente está disminuida y a menudo se observan monocitos en el extendido. La meningitis es causada generalmente por el serotipo IV B y se suele adquirir del medio ambiente o a través del canal de parto. El pronóstico de la meningitis es relativamente bueno con respecto a supervivencia y secuelas.

5.6.3.3 Diagnóstico. *Listeria monocytogenes* se puede aislar fácilmente de muestras orgánicas habitualmente estériles como sangre, líquidos cefalorraquídeo

y amniótico, placenta, meconio y tejido fetal. Estas muestras deben ser remitidas al laboratorio y procesadas tan pronto como sea posible o en su defecto conservarse a 4°C durante un máximo de 48 horas. Las muestras clínicas normalmente estériles pueden ser inoculadas directamente en medios habituales como el agar sangre. Las muestras de sangre pueden inocularse en cualquier sistema convencional de hemocultivos.

Se puede realizar la prueba de la hemólisis para diferenciarla de *L. innocua*, especie no patógena aislada con más frecuencia. Sólo tres especies de *Listeria* son hemolíticas, *L. monocytogenes*, *L. seeligeri* y *L. ivanovii*. La serología es de escaso valor dado que la *Listeria* comparte antígenos con otras bacterias.

Puede también realizarse anatomía patológica de placenta (microabscesos y hallazgo de bacilos en los granulomas placentarios).

5.6.3.4 Tratamiento. El tratamiento antibiótico de elección es la utilización de Ampicilina más un aminoglucósido (gentamicina o amikacina) como tratamiento inicial en infecciones severas durante los primeros 5 a 7 días, seguidos de Ampicilina sola para completar una serie de dos semanas. En meningitis las dosis recomendadas son las siguientes:

- ❖ Penicilina G, en < 7 días, 250.000-450.000 U/kg/d cada 8 horas
- ❖ En > 7 días, 450.000 U/kg/d cada 6 horas
- ❖ Ampicilina, en < 7 días, 200 mg/kg/d cada 8 hs
- ❖ En > 7 días, 300 mg/kg/d cada 4-6 hs

El tratamiento en meningitis se prolonga por 14 a 21 días. Las cefalosporinas no son activas contra *Listeria monocytogenes*.

5.7. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN DEL RECIEN NACIDO

Independientemente de los datos derivados de la anamnesis y la exploración clínica, el diagnóstico se basa en diferentes exámenes complementarios. El "patrón oro" para el diagnóstico de sepsis neonatal o meningitis es el aislamiento del microorganismo de la sangre y/o del LCR. Por tanto, ante la sospecha de sepsis es imprescindible la obtención de al menos un hemocultivo de sangre periférica. Dada la frecuente participación meníngea en la sepsis neonatal en todas sus fases, es recomendable hacer una punción lumbar en todos los RN con sepsis y obligatorio ante la mínima sospecha de sintomatología neurológica. Por el contrario el urocultivo no está indicado en la sepsis precoz (sí en las tardías), salvo que haya anomalías renales conocidas. Tradicionalmente se han utilizado la suma de signos clínicos con datos hematológicos que permitan tener una mayor sensibilidad para realizar el diagnóstico de sepsis y utilizar razonablemente la terapia antibiótica; sin embargo, se requiere de mucha acuciosidad para tomar esta decisión porque se estima que uno de cada dos niños recibirá antibióticos sin tener una justificación real; por ello, se investigan otras rutas diagnósticas que permitan establecer con precisión cuándo está infectado el recién nacido.

5.7.1. Leucograma. El número de leucocitos totales, incluso con cifras <5000 ó >30.000 , no es un buen índice predictivo de sepsis, arrojando un 50% de errores diagnósticos. Por el contrario, tiene gran valor el recuento de neutrófilos, tanto inmaduros como totales, así como el índice NI/NT; la neutropenia es de gran valor para el diagnóstico de sepsis. No obstante, todos estos datos pueden ser normales en el curso de las primeras horas de evolución del cuadro infeccioso. Igualmente, los RN hijos de madres toxémicas suelen presentar leucopenia y los hijos de madres tratadas con corticoides pueden presentar leucocitosis. Rodwell y cols diseñaron un sistema de puntuación hematológica basado en el recuento leucocitario, recuentos y proporciones de neutrófilos totales e inmaduros, cambios degenerativos en los neutrófilos y trombocitopenia; con una sensibilidad del 96% y un valor predictivo del 99%. La evidencia de trombocitopenia es un marcador sugestivo de proceso infeccioso activo.

5.7.2. Reactantes de fase aguda. La proteína C reactiva (PCR) es un reactante precoz de fase aguda. Sintetizada por el hígado, aumenta en el transcurso de 6-7 horas tras un estímulo inflamatorio. Dado que la infección es la causa más frecuente de inflamación en el RN, la elevación de la PCR es un marcador útil de sepsis neonatal. Así, está elevada (>de 0.8 mg/dl) en el 85% de los RN con enfermedad bacteriana grave, siendo un buen patrón para el seguimiento del cuadro séptico y la valoración de la efectividad del tratamiento.

Otro aspecto importante acerca de los avances en el diagnóstico de la sepsis neonatal es conocer la respuesta biológica desde el punto de vista inmune del recién nacido en toda la cadena de sucesos involucrados en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, y el papel que juegan las citocinas, proteínas mediadoras de respuestas celulares que son desencadenantes de diversos estímulos de los procesos inflamatorios, mencionándose aquéllas que se asocian a respuestas TH₁ como la interleucina 1, factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina 6, éstas son sustancias conocidas como de respuesta proinflamatorias; por otra parte, las citocinas asociada a la fase antiinflamatoria que presentan una respuesta inmunomoduladoras tipo TH₂, donde se involucran interleucina 10 y 4, entre otras.

5.7.3. Uso potencial de citoquinas para el diagnóstico y pronóstico en infecciones pediátricas. En neonatos y en pacientes pediátricos, los signos y síntomas clínicos de la sepsis algunas veces no son específicos. La sutileza de las presentaciones son enmascaradas por el amplio uso de antibióticos, que hace que la confianza en los cultivos bacterianos sea difícil. La positividad de un hemocultivo en una población neonatal de alto riesgo es tan baja como del 20%. Desafortunadamente, los exámenes de laboratorio corrientemente utilizados para apoyar una sospecha clínica son ya sean poco sensibles o poco específicos.

Muchos autores han sostenido el uso de una cuenta leucocitos anormales y de la relación células inmaduras a neutrófilos totales. Este examen no ha probado ser sensible o específico, excepto cuando la neutropenia extrema está presente.

El reconocimiento de que varios mediadores inflamatorios son liberados en respuesta a la infección ofrece una única oportunidad para facilitar un diagnóstico temprano de sepsis en la práctica clínica. Las citoquinas son producidas en respuesta a infecciones por Gram (+) o Gram (-). La habilidad para generar una respuesta inflamatoria no está relacionada con la edad gestacional. Aunque numerosos mediadores pro y antiinflamatorios han sido detectados en pacientes con sepsis, estudios de marcadores para usar en el diagnóstico de infección se han concentrado en la correlación con niveles de proteína C reactiva (PCR), factor de necrosis tumoral (TNF), interleukina-1 (IL_1), interleukina-6 (IL_6), receptor antagonista de interleukina (IL_{1ra}), óxido nítrico (NO), interleukina 8 (IL_8) molécula 1 de adhesión intercelular circulante (cICAM-1). La gran mayoría de estos mediadores han sido medidos como parte de protocolos y no están corrientemente disponibles en laboratorios diagnósticos de rutina.

El factor necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$) es activado por los macrófagos y los monocitos en respuesta a infecciones por Gram (-) dentro de la siguiente hora de la presentación del lipopolisacárido. Esta citoquina es un importante mediador de la cascada inflamatoria porque regula la producción de varias otras citoquinas proinflamatorias.

Los niveles $TNF\alpha$ y IL_6 se han demostrado elevados en pacientes con sepsis documentada comparados con aquellos con sepsis sospechada o controles. La combinación del uso de niveles $TNF\alpha$ e IL_6 tiene un alto valor predictivo y utilidad clínica que medidos cada uno por aparte.

La proteína C reactiva (PCR) es el test más comúnmente utilizado que apoya un diagnóstico clínico de sepsis, especialmente en la población neonatal. La PCR es un reactante de fase aguda sintetizado en el hígado dentro de las primeras seis horas luego de la estimulación de otras citoquinas proinflamatorias, tales como IL₆. Los niveles séricos son típicamente detectables dentro de las 12 horas. En neonatología los niveles son generalmente medidos a las 12 a 24 horas en un neonato cuya madre recibió antibióticos intraparto, o al inicio de síntomas clínicos en neonatos con sepsis tardía sospechada. El mayor valor de medir PCR, en la práctica clínica, es su valor predictivo negativo con mediciones seriadas. La sensibilidad en el inicio de los síntomas clínicos es sólo del 30-40%, sin embargo, algunos autores han reportado que con mediciones seriadas, la sensibilidad puede aumentar hasta un 92% durante el curso de la enfermedad. La PCR usada en combinación con otros valores de citoquinas, tales como IL₈ e IL₆, mejora el valor predictivo positivo.

IL₁ es una citoquina inflamatoria con una función crítica en iniciar la cascada inflamatoria resultando en una respuesta sistémica a la infección o a la injuria. Este temprano mediador, producido primariamente por la activación de fagocitos mononucleares, puede ser identificado inmediatamente luego de la infección, pero tiene una corta vida media. En humanos las dos formas de IL₁ son la IL_{1a} y la IL_{1b} que son producidas como precursores y transformadas en forma activa. IL_{1a} afecta la función de los monocitos pero no se encuentra en la circulación sistémica. La IL_{1b} es la forma detectada en la circulación sistémica. IL₁ independientemente induce hipotensión y potencia los efectos de TNF α y del IL₆. Es capaz de regular su propia producción. Estos efectos combinados aumentan el colapso circulatorio que se observa ocasionalmente en pacientes con sepsis. IL₁ es también un potente pirógeno porque estimula un rápido incremento en las prostaglandinas hipotalámicas, resultando en una respuesta febril. La IL_{1b} es la única citoquina con

inhibidor natural: IL₁ antagonista de receptores (IL_{1ra}). Las concentraciones de IL_{1ra} tienen su pico a las 2-4 horas luego de la invasión bacteriana y continúan elevadas por 24 horas. La alta sensibilidad y mayor vida media de la IL_{1ra} hace que sea una alternativa para "screening" en pacientes con sepsis.

La IL₆ es una citoquina pleiotrópica sintetizada por numerosas líneas celulares (monocitos, células endoteliales, fibroblastos) en respuesta a la inflamación o injuria tisular. La IL₆ estimula la activación de células T, induce la diferenciación de células T citotóxicas e induce la producción de anticuerpos por células B. Niveles elevados de IL₆ preceden y regulan la producción de proteínas de fase aguda, incluyendo PCR y fibrinógeno. Las concentraciones tienen su pico en horas luego de la invasión bacteriana. La IL₆ tiene una corta vida media, que limita su utilidad clínica porque niveles aislados no son predictivos todo el tiempo durante el proceso inflamatorio.

La IL₆ es un indicador sensible en sepsis de origen tardío neonatal con una sensibilidad reportada del 80-83% y una especificidad del 78-90%. De cualquier modo, las concentraciones de IL₆ no aparentan ser un indicador sensible en el inicio temprano de sepsis si se realiza una sola medición, la sensibilidad de IL₆ sola fue solo de 78%. El uso combinado de PCR y niveles de IL₆ aumenta la sensibilidad a un 96%, la especificidad a un 74%, el valor predictivo positivo a 49% y el valor predictivo negativo al 99% en pacientes con infección bacteriana y cultivos positivos. Niveles persistentemente elevados de IL₆ tienen un 92% de sensibilidad y un 96% de especificidad, VPP de 86%, y un VPN de 98%. Todos los pacientes que sobrevivieron disminuyeron sus concentraciones de IL₆ luego del inicio de la terapia antibiótica.

La interleuquina 8 (IL₈) es una citoquina proinflamatoria importante producida por los macrófagos, monocitos y células endoteliales en respuesta a la infección. También es un medidor temprano que ha sido detectado en la primera hora de

invasión bacteriana. El factor de necrosis tumoral alfa regula la producción de IL₈. Este es un quimioatrayente que resulta en un aumento de la infiltración de neutrófilos en el área de la injuria. Muchos investigadores han estudiado la sensibilidad de las concentraciones de IL₈ en detectar pacientes con sepsis. Aparentemente es más sensible cuando se usa en combinación con otros exámenes, tales como la PCR. La sensibilidad de una sola medición de concentraciones de IL₈ fue 77%, comparado al 88% con mediciones repetidas. La sensibilidad combinada de IL₈ y PCR fue 96%. Las mediciones seriadas aumentan el valor predictivo.

La IL₁₀ es una importante citoquina. Es producida por las células T ayudadoras, células B, macrófagos y monocitos. La IL₁₀ regula disminuyendo la producción de varias citoquinas proinflamatorias, influyendo TNF α , IL₁, IL₆ y NO. IL₁₀ y previene la citotoxicidad de los macrófagos. También induce la actividad procoagulante y la liberación de radicales libres de oxígeno. Modelos experimentales han demostrado que la administración de IL₁₀ resulta en disminución en los niveles de otras citoquinas proinflamatorias.

La molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM) es una citoquina producida en respuesta a la infección que circula en una forma soluble. El interferón gamma, TNF α y la IL₁ aumentan la expresión de esta molécula en la superficie celular. En una población de neonatos pretérmino de 24-36 semanas de gestación, los niveles de ICAM estuvieron aumentados en pacientes con hemocultivos positivos, y se pudieron detectar hasta dos días antes del inicio de los síntomas clínicos. Los niveles circulantes de ICAM estuvieron aumentados en neonatos con cultivos positivos demostrados al inicio de la sepsis, con una sensibilidad reportada 88% y especificidad del 85%.

El receptor soluble IL₂ (sIL_{2R}) Ha demostrado activar y movilizar linfocitos in vitro. Niveles de sIL_{2R} mayores de 1500 U/ml tienen sensibilidad del 71%, VPP de 100%

y VPN de 87%. Los niveles persistían elevados por siete días luego de la evaluación inicial en el grupo de sepsis. La sensibilidad de sólo 71% limita su utilidad como un test inicial de "screening"; sin embargo, la especificidad del 100% es intrigante y necesita ser confirmada en estudios clínicos más grandes.

El óxido nítrico es un compuesto endógeno con efecto en muchos órganos. La sintetasa de óxido nítrico es la enzima responsable de la producción de óxido nítrico. El shock está asociado con alteraciones significativas en la biosíntesis de óxido nítrico. La isoforma constitutiva regula las concentraciones basales de NO, la forma inducible es estimulada por lipopolisacáridos y varias citoquinas proinflamatorias, tales como IL₁, IL₂, TNF, interferón, resultando en un aumento de los niveles locales y circulantes de óxido nítrico y la consecuente vasodilatación y shock. En altas concentraciones, el NO puede ser citotóxico. Se mantiene sin aclarar si la producción de óxido nítrico es beneficiosa o deletérea en sepsis; por tanto continúa la precaución en el uso de inhibidores de óxido nítrico en pacientes con sepsis hasta que el rol patofisiológico del NO este más claramente definido.

El óxido nítrico tiene una extremadamente corta vida media, lo que lo hace difícil de medir directamente. Este compuesto es degradado a nitritos y nitratos, que son productos más estables y han sido utilizados como medidas indirectas de la síntesis de óxido nítrico. Los niveles pueden ser afectados por cambios en el balance de nitrógeno debido a una pobre nutrición o a función renal anormal.

Varias citoquinas son promisorias marcadores para la infección. Investigaciones adicionales están encaminadas a determinar cuáles citoquinas son la más sensible o específica para el diagnóstico infección sistémica y cuáles sirven como indicadores pronóstico.

Por último, la demostración de antígenos bacterianos en fluidos orgánicos se ha incorporado rutinariamente al diagnóstico de infección neonatal, basada en la detección del antígeno polisacárido de la cápsula bacteriana mediante la

aglutinación de partículas de látex. El más usado en nuestro medio es frente a *Streptococo* grupo B, aunque también se puede realizar la detección de antígenos de *E.coli* y *Hemophilus*.

5.7.4. PCR a tiempo real. Hoy en día, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se utiliza normalmente en la rutina asistencial de la mayoría de nuestros laboratorios, pero su empleo se ha limitado, con pocas excepciones, al campo de la virología y en especial a un reducido grupo de virus con gran interés económico, para los que se dispone de ensayos comerciales bien estandarizados como son el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), de la hepatitis C (VHC), de la hepatitis B (VHB) o citomegalovirus,). La PCR a tiempo real combinada con los nuevos sistemas automáticos para la purificación de ácidos nucleicos, ofrece una plataforma ideal para el desarrollo de una gran variedad de pruebas moleculares para la identificación y cuantificación de los agentes infecciosos de interés clínico.

El proceso de detección de un agente infeccioso por amplificación genética se desarrolla en tres etapas. La primera consiste en la extracción y purificación de los ácidos nucleicos del microorganismo de la muestra biológica, seguido de la amplificación de un segmento seleccionado del genoma del microorganismo mediante reacción en cadena de la polimerasa, es decir, la PCR propiamente dicha. Finalmente, en la tercera etapa se lleva a cabo la detección de los fragmentos amplificados en la PCR (amplicones) por electroforesis en gel de agarosa y tinción con bromuro de etidio, o mediante hibridación con sondas específicas. En general todo este proceso suele durar aproximadamente 24 h.

En la PCR a tiempo real, los procesos de amplificación y detección se producen de manera simultánea en el mismo vial cerrado, sin necesidad de ninguna acción posterior. Además, mediante detección por fluorescencia se puede medir durante la amplificación la cantidad de ADN sintetizado en cada momento, ya que la

emisión de fluorescencia producida en la reacción es proporcional a la cantidad de ADN formado. Esto permite conocer y registrar en todo momento la cinética de la reacción de amplificación, obteniendo resultados en tiempos tan cortos como incluso 30 minutos. Debido a sus indudables ventajas, como la facilidad de empleo, la mayor rapidez o el menor riesgo de contaminación, la PCR a tiempo real, irá reemplazando la PCR convencional y se extenderá a un amplio abanico de aplicaciones microbiológicas.

En el ámbito de la microbiología clínica, la PCR se ha aplicado en tres grandes campos:

- ❖ Diagnóstico etiológico: Es sobre todo útil en ausencia de métodos de diagnóstico alternativos o cuando éstos son muy complejos, para mejorar la eficacia diagnóstica complementando métodos convencionales o si se requiere un diagnóstico rápido y precoz del agente etiológico para poder iniciar el tratamiento específico lo antes posible.
- ❖ Control del tratamiento con antimicrobianos: Se utiliza tanto para la selección de los pacientes que deben ser tratados como para, una vez iniciado el tratamiento, comprobar su eficacia, siendo importante para ello disponer de métodos cuantitativos.
- ❖ Caracterización genética de agentes infecciosos: Genotipificación; identificación de mutaciones determinantes de resistencias a fármacos o de virulencia; epidemiología molecular; etc.

Otro campo potencial de aplicación de la PCR a tiempo real es en la identificación de organismos fácilmente cultivables, cuya detección rápida sea beneficiosa por algún motivo. Por ejemplo, la identificación de *Streptococcus* del grupo B (*S. agalactiae*) en frotis vaginales, cuya colonización en mujeres parturientas se relaciona con un mayor riesgo de infección neonatal grave. El tiempo necesario para el aislamiento de esta bacteria mediante cultivo es de mínimo 1-2 días,

mientras que por PCR a tiempo real su identificación se puede llevar a cabo en 30 min. La reducción del tiempo de diagnóstico puede mejorar la prevención de esas infecciones en recién nacidos.

En caso de sepsis neonatal, la supervivencia puede depender de un diagnóstico precoz del agente causal que permita establecer el tratamiento antibiótico específico en etapas tempranas del proceso. Probablemente en pocos años se habrán optimizado protocolos de PCR múltiple a tiempo real para la identificación de los 10 o 20 agentes más frecuentes de la sepsis en unas pocas horas. Lógicamente, la PCR a tiempo real no va a reemplazar al hemocultivo, porque la sepsis puede estar ocasionada por una variedad de microorganismos mucho más amplia, pero la demora en el tratamiento se podrá reducir en un número considerable de casos, lo que sin duda puede mejorar el pronóstico de este grave proceso.

El éxito de un tratamiento no sólo se basa en un diagnóstico etiológico precoz, sino que en muchas ocasiones la determinación rápida de la sensibilidad del agente causal a los fármacos antimicrobianos puede ser determinante. La PCR a tiempo real proporciona métodos ágiles y sencillos para la identificación de mutaciones puntuales asociadas con resistencias a fármacos antimicrobianos.

5.8 TRATAMIENTO

5.8.1. Antibioterapia. La gravedad de la sepsis neonatal obliga a la administración de antibióticos antes de conocer el resultado de los estudios bacteriológicos y en ocasiones sin haber recibido aún información sobre el índice de neutrófilos. El tratamiento antibiótico debe iniciarse tras la recogida de muestras para cultivos bacteriológicos, incluyendo LCR en los RN con sepsis tardía, dada su frecuente asociación con meningitis. La vía de administración de antibióticos debe ser intravenosa, respetando las dosis y diluciones especiales para los neonatos así como la duración del tiempo de perfusión de los mismos.

Una situación frecuente es la del RN con antecedentes de infección pero asintomático. No existe un criterio de actuación unánime, pero el más aceptado es la realización de una serie blanca y hemocultivo. Si el RN es pretérmino, algunos autores recomiendan administrar antibióticos hasta conocer el resultado del hemocultivo.

La elección del antibiótico depende de varios factores: agente etiológico sospechado, susceptibilidad del microorganismo en nuestro medio, capacidad de penetración del antibiótico en el SNC, toxicidad y, por último, de la función hepática y renal del enfermo, muy relacionados con la edad gestacional, postnatal y con el cuadro clínico.

En la sepsis precoz la asociación mas utilizada es ampicilina + gentamicina. Si se usa una cefalosporina de tercera generación, debe asociarse ampicilina por la resistencia de las cefalosporina a la Listeria y Enterococos. La duración del tratamiento será 10-14 días para *Streptococcus* grupo B y 14 días en casos de *E.coli* y Listerias. Si se asocia con meningitis, el tratamiento debe prolongarse hasta 14-21 días para SGB y 21 días para *E.coli* y Listerias.

En la sepsis tardía extrahospitalaria es preferible usar oxacilina + aminoglucósido, aunque si el RN está muy enfermo o la respuesta al tratamiento es escasa, puede usarse una cefalosporina de tercera generación junto a un aminoglucósido.

En la sepsis tardía nosocomial, considerando que la causa de infección mas frecuente es el *Stafilococcus* coagulasa negativo, el antibiótico de elección es vancomicina. Hasta la recepción de los cultivos y para cubrir posibles gérmenes gram negativos, se asocia aminoglucósido, preferentemente amikacina, ya que las resistencias a la misma, pese a su uso frecuente, son escasas. Recordar que en RN sometidos a tratamiento con aminoglucósidos y vancomicina, se deben

realizar niveles en pico y valle para la determinación de la dosis e intervalos correctos. Una vez establecidos éstos, solo se necesitan niveles valle para evitar su toxicidad.

En RN con enterocolitis necrotizante y/o intervenidos de cirugía abdominal, la cobertura antibiótica debe ampliarse para cubrir no sólo gram negativos sino también anaerobios entéricos, con antibióticos tipo clindamicina.

5.8.2. Medidas de mantenimiento, prevención y tratamiento del shock séptico

La clave fisiopatológica en el tratamiento del shock séptico es lograr un adecuado transporte de oxígeno, capaz de satisfacer un consumo anormalmente elevado. Por ello, es preciso monitorizar las variables relacionadas con el contenido de O_2 , el gasto cardíaco, el consumo de O_2 y el estado de la microcirculación. La utilización de catéteres de arteria pulmonar, la termodilución o la impedancia y la tonometría gástrica, pueden ser útiles en estos casos.

En el RN con sepsis grave, especialmente en la sepsis precoz, la oxigenación y el lavado de CO_2 , suelen estar profundamente alterados, dada la frecuencia con que se asocia a bronconeumonía, hipertensión pulmonar y, en fases avanzadas, edema por pérdida capilar de proteínas, iones y agua. El patrón respiratorio puede ser también anormal, por alteración orgánica o funcional de otros elementos que intervienen en la regulación de la respiración. El transporte de O_2 también puede verse afectado por una hipovolemia, real o relativa, que puede coexistir con una depresión miocárdica por mediadores inflamatorios, productos celulares y alteraciones metabólicas (acidosis, hipoglucemia, hipocalcemia e hipofosfatemia). La coexistencia con otras patologías graves, especialmente frecuentes en RN prematuros, como la EMH, la hemorragia intraventricular o la apertura del ductus, agravan aún más la inestabilidad gasométrica de los enfermos.

Por todas estas razones, para mejorar el transporte de oxígeno, el lavado de carbónico y para reducir el consumo de O_2 , es preciso recurrir a un amplio abanico

de posibilidades terapéuticas que incluyen la optimización del hematocrito mediante la transfusión de concentrado de hematíes, el uso de expansores de volemia (con especial cuidado en RN inmaduros por el riesgo de hemorragia cerebral), la perfusión de drogas vasoactivas, corrección de factores inotrópicos negativos (hipoglucemia, hipocalcemia, etc.), la ventilación mecánica con sedación/relajación, el control de las convulsiones y la hiperexcitabilidad mediante el empleo de sedantes y anticonvulsivantes y el mantenimiento de una temperatura corporal adecuada, en un ambiente de termoneutralidad.

En la actualidad el uso de drogas inotropicas precoz; en fase de shock caliente es preferible el uso de drogas presoras como dopamina o noradrenalina, para no disminuir las resistencias vasculares periféricas y minimizar las expansiones repetidas de la volemia. En fases mas tardías, con resistencias periféricas elevadas y contractilidad miocárdica disminuida (shock frío), la asociación de dobutamina parece más adecuada. Cuando el shock progresa, aparece hipotensión sistémica marcada con resistencias vasculares elevadas e importante depresión miocárdica, deben ensayarse otros fármacos tales como noradrenalina, adrenalina, amrinona y, mas raramente, vasodilatadores periféricos tipo nitroprusiato, valorando muy estrechamente su respuesta, dada la relativamente escasa experiencia en el neonato y la variabilidad en sus repuestas.

En situaciones de shock séptico refractario y fallo multiorgánico el tratamiento es difícil y las medidas a tomar, dependiendo de los órganos afectados, a veces contradictorias. En estos momentos es importante mantener la circulación coronaria, para así poder sostener la perfusión del SNC. Esto obliga a mantener un aporte continuado de expansores, bicarbonato, plasma, lo que con frecuencia agrava el edema pulmonar y el recambio gaseoso, por lo que la hemofiltración arterio-venosa en esta situación es la norma.

5.8.3. Terapéutica inmunológica. Dado que la mortalidad de la sepsis neonatal sigue siendo alta, se buscan nuevas estrategias terapéuticas que mejoren la supervivencia, Entre estas se encuentran:

5.8.3.1. Inmunoglobulinas intravenosas. A partir de la 17-20 semanas de gestación la cantidad de IgG transportada al feto aumenta progresivamente; así, en el pretérmino de 25-28 semanas la concentración de IgG es de 250 mg/dl, subiendo a 370 mg/dl a las 29-32 semanas. Como IgM, IgA, IgD e IgE no atraviesan la placenta, el feto sólo recibe vía placentaria los anticuerpos contra los agentes infecciosos maternos que son transportados en la IgG circulante; anticuerpos frente a *E.coli* y Salmonella, que no son IgG, no pueden ser transferidos al feto.

Dado que la capacidad del RN para producir anticuerpos es muy limitada, debido a la inmadurez de los linfocitos B y células plasmáticas y a la menor actividad de las células T cooperadoras, la capacidad inmunitaria contra los agentes bacterianos o virales, sobre todo en el pretérmino, está muy reducida. Durante su exposición ante los diversos agentes infecciosos, el neonato responde con producción de IgM, pero su capacidad para producir anticuerpos IgG específicos es muy pobre.

Con todas estas premisas parece que el RN pretérmino se beneficiaría de la administración profiláctica de inmunoglobulinas, en un intento de disminuir la incidencia y gravedad del cuadro séptico nosocomial. Se han realizado diversos estudios para la valoración del tratamiento con inmunoglobulinas IV en neonatos con sepsis, en los que se sugiere, pero no se demuestra, que puede ser una medida valiosa de tratamiento en el pretérmino con sepsis.

Un metaanálisis reciente mostró solo una reducción del 3% en sepsis nosocomial y ningún efecto sobre mortalidad. El uso de anticuerpos monoclonales para

patógenos específicos podría ser más efectivo. Cuando la sepsis es de aparición tardía, el uso de IGIV enriquecida con IgM podría ser también beneficiosa.

Los niveles de IgG entre 700-1000 mg/dl serían los idóneos para proporcionar una mejor protección frente a la infección en el RN pretérmino. Dado que una dosis de 100 mg/kg aumenta los niveles séricos a 100 mg/ dl, 4-5 dosis de 0.5 gr/kg podrían conseguir niveles adecuados de IgG. Efectos no deseables de estas medidas terapéuticas son la inhibición de la síntesis de ulteriores anticuerpos y la alteración del aclaramiento normal de agentes infecciosos opsonizados.

Por lo que en la actualidad, la búsqueda de alternativas para mejorar la terapia adyuvante se centra en realizar profilaxis por gammaglobulina endovenosa, pero ya no con una gammaglobulina endovenosa estándar, sino enriquecida con anticuerpos específicos de tipo IGM contra *Streptococcus*, *Staphylococcus* y microorganismos gramnegativos como *Escherichia coli* y *Klebsiella*; en fin, buscar una especificidad dirigida contra los principales agentes involucrados en cada unidad.

Con relación a los anticuerpos monoclonales HA₁A, monoclonales de estirpe humana dirigidos contra el lípido A de la pared bacteriana de los gramnegativos, que se consideró a finales de los 80 como la gran promesa de tratamiento para las sepsis por gramnegativos, para 1993 una buena cantidad de artículos demostraron que los niños con choque séptico se seguían muriendo igual, a pesar del uso de los HA₁A y que su utilidad en los casos de sepsis grave por estos agentes era muy pobre; no obstante, este mismo sistema se ha retomado de nuevo con la idea de dirigir estos anticuerpos monoclonales ya no contra el lípido A, sino contra el factor de necrosis tumoral alfa; esta nueva terapia antiinflamatoria se está investigando.

5.8.3.2. Transfusión de granulocitos. La transfusión de granulocitos es otra medida terapéutica que se está ensayando en el RN infectado con neutropenia severa (neutrófilos totales $<500 \text{ mm}^3$) y un cociente NI/NT superior a 0.8, datos que reflejan una deplección medular de neutrófilos muy grave.

Con uno de los progenitores como donante, se extraen los neutrófilos por centrifugación en flujo continuo, siendo posteriormente irradiados para evitar reacciones injerto contra huésped. Los grupos con mas experiencia realizan hasta 5 transfusiones de granulocitos, a 10-15 ml/kg, separadas en intervalos de 12 horas.

Los efectos no deseados incluyen el secuestro de polimorfonucleares por el pulmón, la reacción injerto contra huésped y la transmisión de virus como VIH, hepatitis C, CMV etc.

5.8.3.3 Exanguinotransfusión. Su uso debe ser excepcional, reservándose para el RN séptico gravemente neutropénico y con signos de deplección medular, en situación de shock grave, en el que hayan fracasado las medidas más convencionales. Para obtener los mejores resultados la sangre debe ser fresca, ya que a la vez que se retiran endotoxinas bacterianas y otros productos tóxicos de infección, se consigue aportar opsoninas (anticuerpos circulantes), fibronectina (con propiedades opsónicas, de aumento de la capacidad fagocitaria y de la actividad quimiotáctica) y granulocitos (en cantidad similar a la aportada por una transfusión de los mismos).

El mismo objetivo persigue la transfusión de componentes plasmáticos, ya que con el fresco congelado se administran anticuerpos, complemento y fibronectina, que pueden ayudar a proteger contra la infección. Por tanto, el uso de PFC en el RN con sepsis está indicado cuando se necesita como fuente de factores procoagulantes o fibrinolíticos.

5.8.3.4. Citoquinas. La división y proliferación de las células hematopoyéticas progenitoras está controlada por factores de crecimiento específicos, llamados factores estimulantes de colonias (CSF). Su uso en RN infectados por *Streptococo* grupo B está siendo investigado, con resultados prometedores: promoción de la proliferación mieloide y potenciación de las funciones de los neutrófilos (adherencia, agregación, expresión de receptores para c3b, quimiotaxis, etc...), asociándose a una disminución de la mortalidad. También se está estudiando el papel del interferón gamma en la profilaxis y tratamiento de la infección experimental con *L. monocitogenes* y el uso de interleuquina 2 en un modelo de ratón infectado por virus del herpes simple. En un futuro próximo será posible el uso de fibronectina en neonatos sépticos, en los que puede potenciar la adhesión de los neutrófilos y la opsonización.

El uso de estos mediadores por vía intravenosa tiene inconvenientes como efectos tóxicos generalizados, una vida media corta y concentraciones plasmáticas no muy elevadas, con poca capacidad de acceso al sitio específico de la infección. Su administración encapsulada en liposomas podría prolongar su vida media y facilitar su llegada a los órganos diana, disminuyendo su toxicidad.

5.8.3.5. Modulación de la respuesta inflamatoria exagerada ante la infección bacteriana. Desde hace años el uso de corticoides en el paciente séptico es controvertido. Sin embargo, se ha demostrado que el uso precoz de dexametasona en lactantes con meningitis bacteriana mejora el pronóstico de la enfermedad, al parecer modulando y bloqueando la respuesta del huésped a la liberación masiva de endotoxinas que se produce por la muerte bacteriana rápida cuando se administran las primeras dosis de antibióticos. Otros autores no comparten esta teoría.

Actualmente, el mejor conocimiento de la respuesta sistémica inflamatoria permite visualizar nuevos caminos que explican los beneficios de las terapias adyuvantes,

que si bien en algunos casos son marginales, no dejan de ser provechosos; como por ejemplo la posibilidad de controlar o inmunomodular la respuesta inmune a la agresión infecciosa.

Por ello, el conocimiento médico se debe ampliar para entender los sitios y mecanismos de posible inmunomodulación y no sólo tratar de sustituir al elemento faltante, esta propuesta permitirá no únicamente empezar a inmunomodular la respuesta sino, además, bloquear en el momento adecuado los procesos que puedan llevar al paciente a la muerte. De igual forma, contar con elementos que bloqueen los activadores infecciosos como: los lipopolisacáridos o toxinas bacterianas que inhiben o alteran la respuesta inmune, así como los elementos que alteran los factores de coagulación y, en un proceso evolutivo, llevan al paciente a un estado de disonancia inmunológica donde, a pesar de contar con la respuesta de mediadores y receptores circulando, su acción no es de óptima calidad.

Este mismo razonamiento permitirá no sólo conocer, sino anticipar la segunda fase de la respuesta inflamatoria, buscando una liberación controlada de las cascadas de cadenas de leucotrienos, tromboxanos y prostaglandinas, así como entender la fisiopatología del óxido nítrico y su asociación al proceso séptico, ya que si bien es cierto que éste puede fungir como un factor de daño endotelial, una de sus fracciones pudieran ayudar a disminuir tal daño. De igual forma, también es necesario conocer el componente y respuesta local del órgano blanco, porque es éste el primer sitio ideal para buscar la inmunomodulación de la respuesta inflamatoria local evitando con esto el desencadenamiento de la respuesta sistémica.

6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION	SUBVARIABLE	CATEGORIA	NIVEL DE MEDICION
CARACTERISITICAS SOCIODEMOGRAFICAS DE LA MADRE	Datos personales de los pacientes estudiados	Seguridad social: Régimen de salud al cual se encuentra afiliado el paciente	Vinculado Desplazado Subsidiado Contributivo Particular	Nominal
		Edad: Cantidad en años que tiene la madre,		Razón
ANTECEDENTES GO DE LA MADRE	Datos referentes a la historia obstétrica de las pacientes	Paridad: Número de partos incluyendo el actual		Razón
		Numero de controles prenatales: Número de veces en que la madre asistió a plan de control prenatal		Ordinal
		Infeccion de vías urinarias: Presencia de signos clínicos o paraclínicos de infección de las vías urinarias	Si No	Nominal
		RPM: Tiempo medido en horas desde que la paciente	<6 Horas	Nominal

		<p>presentó ruptura prematura de membranas ovulares e inicio de trabajo de parto</p> <p>Diagnóstico de corioamnionitis: Presencia de signos clínicos y/o paraclínicos de corioamnionitis en la madre o el feto.</p> <p>Vaginosis: Signos clínicos y paraclínicos de infección en vagina.</p> <p>Otras infecciones maternas: algún otro proceso infeccioso, localizado en tracto genital o a nivel sistémico.</p>	<p>6 – 12 Horas 12 – 18 Horas 18 – 24 Horas >24 horas</p> <p>Si No</p> <p>-Primer trimestre -Segundo trimestre. -Tercer trimestre.</p>	<p>Nominal</p> <p>Nominal</p> <p>Nominal</p>
ANTECEDENTES PERINATALES:	Datos referentes al recién nacido	<p>Edad gestacional (Capurro): tiempo estimado desde la concepción hasta el momento del nacimiento, según el examen físico.</p> <p>Tiempo en expulsivo: tiempo</p>	<p>Semanas días</p> <p>Normal Prolongado</p>	<p>Ordinal</p> <p>Nominal</p>

		<p>transcurrido desde que se presenta dilatación de 10 cm del cérvix hasta el momento del nacimiento</p> <p>Tipo de parto: mecanismos mediante el cual se obtiene el producto de la gestación.</p> <p>Adaptación neonatal: Necesidad de apoyo médico en el proceso de adaptación del medio intrauterino al medio externo.</p> <p>Meconio: presencia de meconio en liquido amniótico en el momento del nacimiento.</p> <p>APGAR: Puntaje en la escala de APGAR al minuto de su nacimiento</p> <p>Género: Caracterización sexual del recién nacido</p> <p>Peso: Peso en gramos al nacer</p> <p>Talla: longitud total del cuerpo.</p>	<p>Vaginal Cesarea</p> <p>Ventilación presión positiva</p> <p>Compresión torácica</p> <p>medicamentos</p> <p>sin meconio claro oscuro</p> <p>Masculino Femenino</p> <p>Gramos</p> <p>centímetros</p>	<p>Nominal</p> <p>nominal</p> <p>Nominal</p> <p>Nominal</p> <p>Ordinal</p> <p>Ordinal</p>
--	--	---	--	---

POSTNATALES	Factores estudiados que se desarrollan después del parto.	Tiempo en UCI o UBN: tiempo de hospitalización en unidad de cuidados intensivos o unidad básica.	Días, semanas.	Ordinal
		Inicio de los síntomas: tiempo transcurrido desde el nacimiento y la aparición de los síntomas.	Días.	Ordinal.
		Fiebre: presencia de hipertermia y sus características.	Episódica Continua No especificada	Nominal
		Convulsiones: presencia de crisis convulsivas en el neonato.	Si No	Nominal
		Rechazo al alimento: disminución subjetiva de la ingesta.	Si No	Nominal
		Actitud: alteración del estado de conciencia que va desde la disminución en la respuesta a estímulos hasta la irritabilidad.	Irritable Normal Letargico	Nominal
		Polipnea: frecuencia respiratoria mayor a 50 por minuto e inspiraciones profundas.	Si No	Nominal
			Si No	

		Taquipnea: frecuencia respiratoria mayor a 50 por minuto e inspiraciones superficiales.		
PARACLINICOS	Exámenes de apoyo diagnóstico.	Hemocultivo: determina presencia de microorganismos viable en sangre, a través de su crecimiento en un medio de cultivo.	Positivo Negativo	Nominal
		Proteína C reactiva: Cuantificación sanguínea de la PCR, una proteína reactante de fase aguda positiva, liberado durante procesos inflamatorios. Sus valores normales van de 0 a 6 mg/dL	Positivo Negativo	Nominal
		Plaquetas: conteo de plaquetas por unidad métrica de sangre.	Número de plaquetas por mm ³	Nominal
		Conteo de globulos blancos. Conteo de leucocitos en unidad métrica de sangre.	Número de leucocitos por mm ³	Nominal
		Urocultivo: Presencia de más de 100.000 UFC en muestra de orina establecido por crecimiento en	Positivo Negativo	Nominal

		medio de cultivo. Líquido cefalorraquídeo: Análisis citológico y químico del líquido cefalorraquídeo. Otros cultivos: Cultivos de otras muestras diferentes a orina y sangre.	Positivo Negativo	Nominal
--	--	---	----------------------	---------

7. DISEÑO METODOLOGICO

7.1. TIPO DE DISEÑO

El presente estudio es de tipo observacional, descriptivo de casos, retrospectivo, que tomará en cuenta las historias de los recién nacidos que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos y a la unidad básica neonatal, con diagnóstico clínico y paraclínico de sepsis neonatal temprana en el periodo comprendido entre 1 de enero de 2007 a 1 junio de 2007.

7.2. AREA DE ESTUDIO

La Unidad Básica Neonatal y la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, se encuentra ubicada en el tercer piso de la institución, es atendida por Médicos pediatras, Cirujanos pediatras y neonatólogos. Por su nivel de complejidad de atención (III Nivel), este Hospital es referencia para el área Surcolombiana, principalmente para los Departamentos de Caquetá y Putumayo y la zona Sur del Tolima.

7.3. POBLACION

La población son las historias clínicas de los recién nacidos hospitalizados en el servicio de UCIN y UCBN del HUN HMP con diagnóstico de sepsis neonatal temprana. Incluimos en nuestro estudio 60 registros de historias clínicas.

7.4. MUESTRA

La muestra es de tipo no probabilístico seleccionada por criterios establecidos que incluyen a todos los pacientes de la unidad básica y la unidad de cuidados intensivos neonatal del Hospital Universitario de Neiva con cuadro clínico de sepsis neonatal temprana, para clínicos compatibles con SIRS y de ser posible, hemocultivo positivo.

7.5. PRUEBA PILOTO

Para la realización de la prueba piloto se revisaron en total 6 historias de neonatos con sepsis neonatal en la UBN del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, seleccionadas de forma aleatoria del total de historias con este diagnóstico. Se aplicó el instrumento de recolección de datos para la evaluación de las variables, encontrándose que la subvariable estrato socio económico no pudo valorarse, porque no se encontró en las historias revisadas, así que para tener algún dato aproximado agregamos “tipo de seguridad social”.

Encontramos que de las 6 historias revisadas solo existía 1 dato de número de controles prenatales; y además incluimos dentro del cuestionario el análisis cito químico de líquido cefalorraquídeo y la presencia de otras patologías.

7.6 TECNICA DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.

Recolectamos la información a través de un formulario diseñado en base a los factores de riesgo encontrados en la revisión de marco teórico, supervisada y avalada por el asesor en nuestro proyecto. Luego, previa autorización por el jefe de planeación y desarrollo del HUN, solicitamos en el departamento de sistemas la lista de historias con código de diagnósticos p.36.0, p.36.1, p.36.2, p.36.3, p.36.4,

p.36.5 p.36.8 y p.36.9 y entre el periodo comprendido entre 1 de enero de 2007 y 1 junio de 2007. La lista total resultante fue de 124 registros, pero al revisarlas encontramos que 60 correspondían realmente con sepsis neonatal temprana.

7.7 INSTRUMENTO

Se diseñó un formato de recolección basado en la bibliografía revisada, incluyendo las principales características asociadas a la enfermedad, el cual fue revisado y aprobado por el asesor científico del proyecto.

7.8 PROCEDIMIENTOS

Se revisaron las historias clínicas con el fin de obtener la información establecida en el instrumento de recolección. Se creó una base de datos en el software epi-info y se utilizaron sus herramientas básicas de análisis para graficar los resultados. Se describieron las gráficas y se generó el informe final.

7.9 ANALISIS DE RESULTADOS

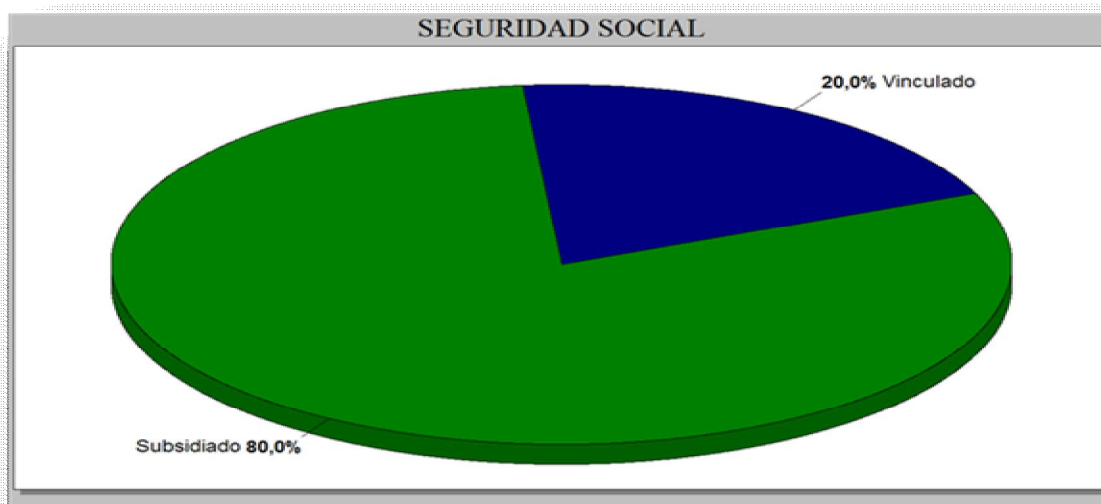
Los resultados se analizarán de forma cuantitativa y cualitativa. Los datos cuantitativos en forma descriptiva, utilizando medidas estadísticas y razones, estos datos serán presentados en tablas y gráficas comparativas.

7.10 CONSIDERACIONES ETICAS

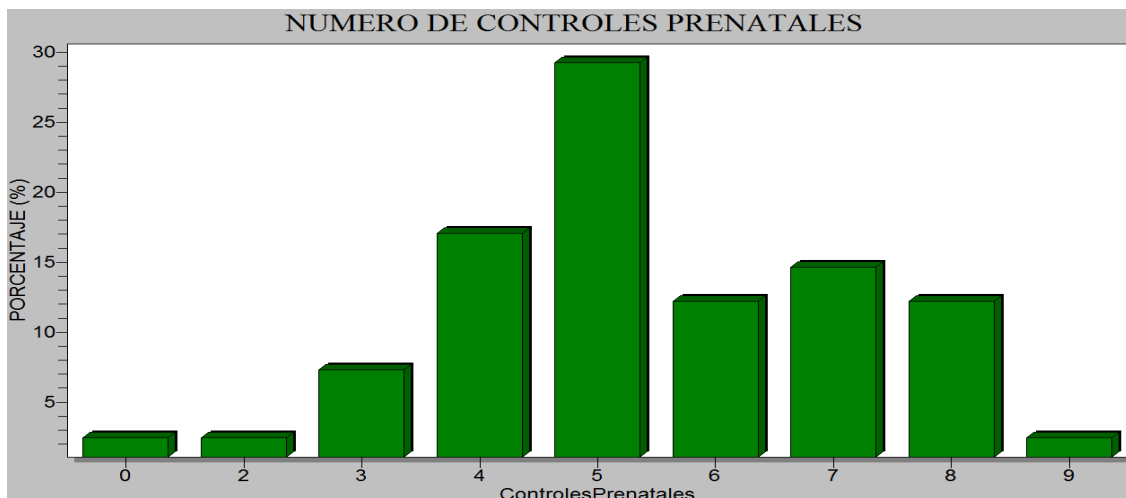
Las historias clínicas serán manejadas y revisadas exclusivamente por los integrantes de la investigación. Los datos obtenidos serán confidenciales manteniendo esto mediante la colocación solo del número de historia clínica. Solo se extraerán los datos pertinentes por lo que no se viola la intimidad de ellos.

8. RESULTADOS

Gráfica 1. Seguridad social

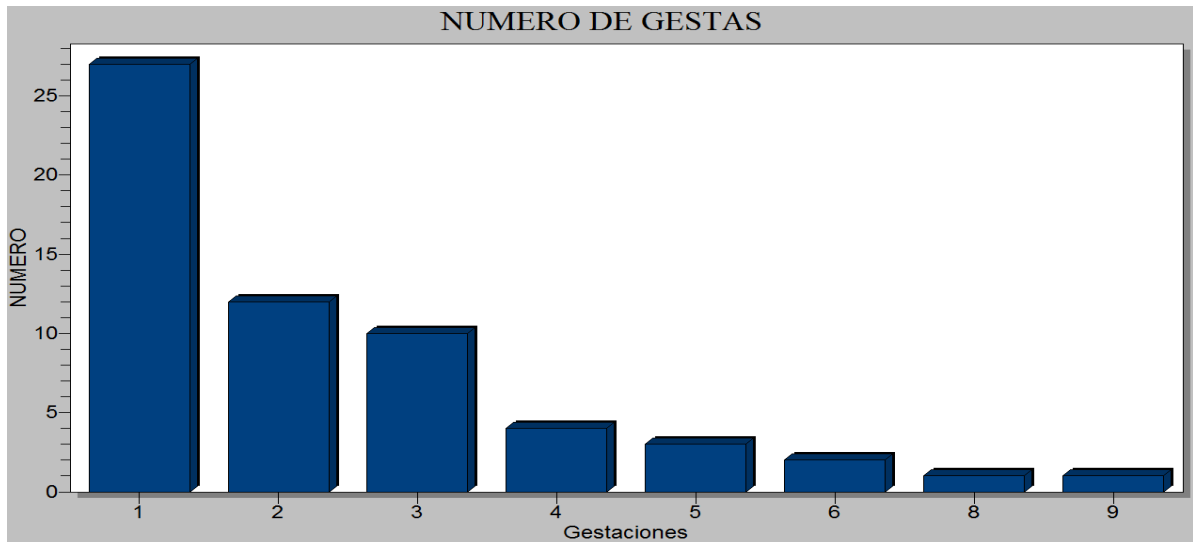


La grafica nos muestra que el 100% de las maternas estudiadas pertenecen a regímenes de seguridad social en salud característicos de estratos 1 y 2 lo cual evidencia que el desarrollo de la enfermedad se encuentra estrechamente relacionado con la presencia de una inadecuada atención primaria en salud, carencia de condiciones mínimas de salubridad y falta de educación siendo este ultimo el factor predisponente en la aparición de embarazos no deseados en adolescentes.

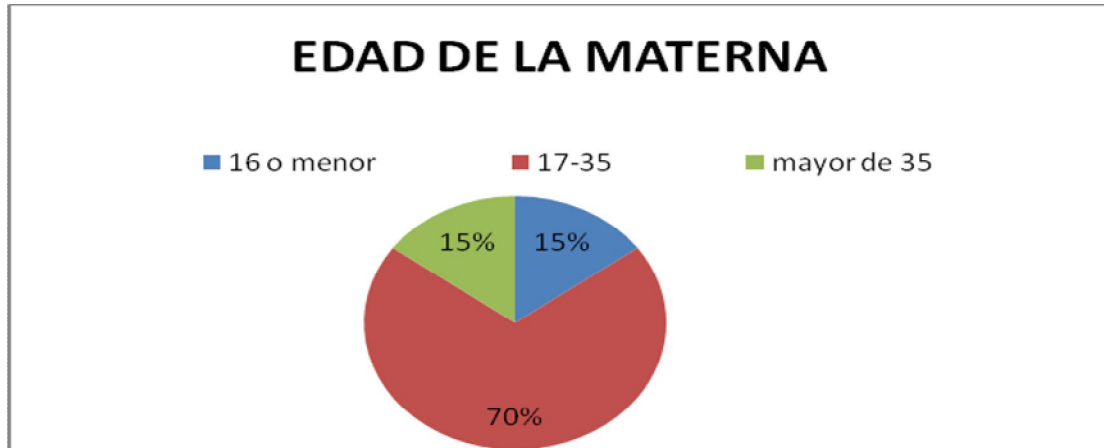
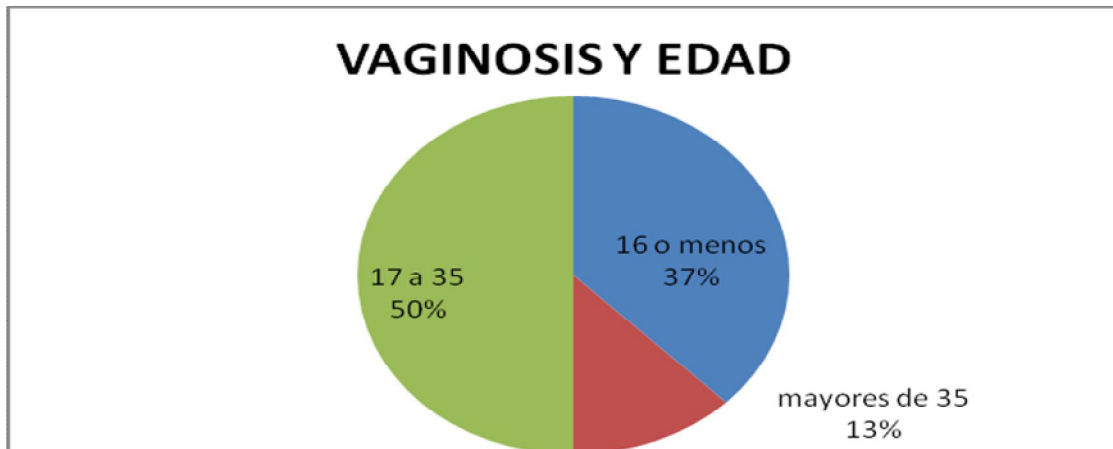
Gráfica 2. Número de controles prenatales

Como podemos observar las cifras en orden descendente en cuanto al número de controles prenatales fueron del 30%, 17% y 15% que corresponden a 5, 4 y 7 asistencias a este tipo de revisiones medicas respectivamente, que aunque están por debajo del número mínimo requerido (8), son suficientes para lograr detectar alteraciones del embarazo, aun así encontramos que este dato no es confiable ya que la fuente principal de información es el certificado de nacido vivo el cual es un documento sin ningún tipo de validez científica y además muchas madres al ingreso hospitalario mienten sobre la asistencia a este tipo de controles.

La literatura es clara en expresar que este procedimiento es el pilar fundamental para un adecuado mantenimiento y desenlace de la gestación, ya que logra clasificar a las maternas en grupos de acuerdo al riesgo observado con lo cual se definen conductas propicias.

Gráfica 3. Número de gestas

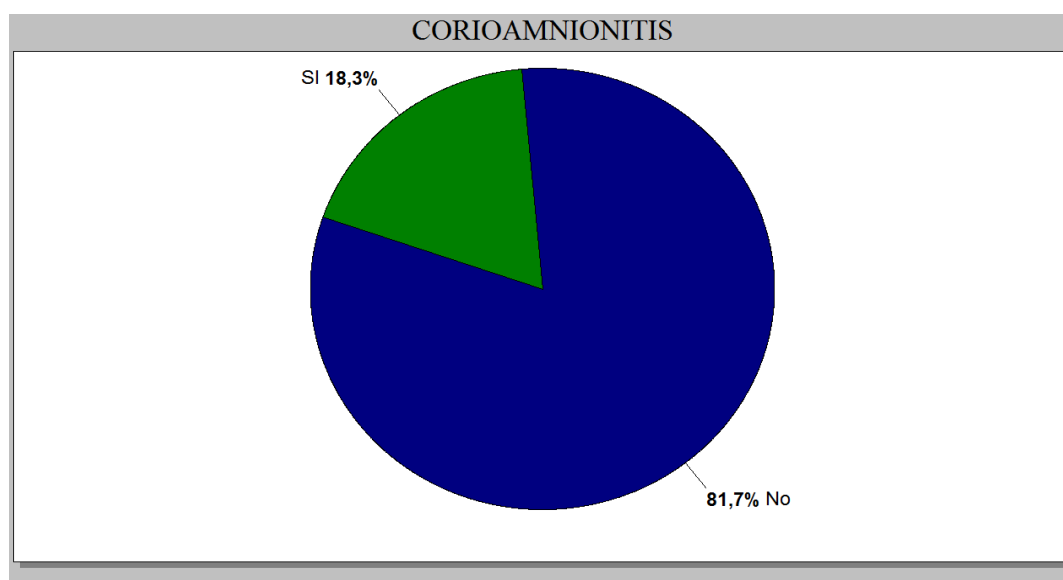
Esta gráfica nos muestra que el 27% de los registros correspondía a madres primigestantes, y en este grupo hallamos el 50% de los casos de vaginosis de todo el estudio. Aunque la literatura no considera la primera gestación como factor de riesgo, encontramos que un alto porcentaje de los registros son de primigestantes.

Gráfica 4. Edad de la materna**Gráfica 5.** Vaginosis y edad

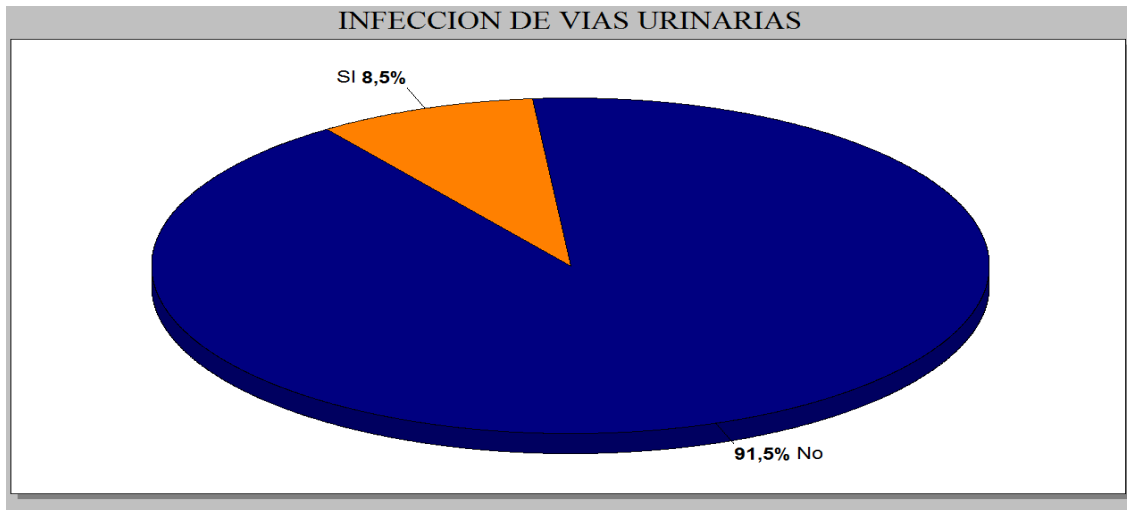
Edad materna promedio de 24.15. El 15% (9 maternas) tenían 16 años o menos e igual porcentaje de maternas mayores de 35 años. La edad máxima fue de 42 y mínima de 14. Aunque la edad de la madre per se no encontramos en la revisión bibliográfica que sea un factor de riesgo para la Sepsis neonatal temprana, encontramos que un 37% (3) de las historias en las que la madre era de 16 años o menor presentó vaginosis en algún momento de la gestación. En contraste, los

registros de las mayores de 35 años solo una presentó vaginosis (13%) y de las que se encontraban en el rango de 17-35 años el 10,25% (4 historias) la padecieron.

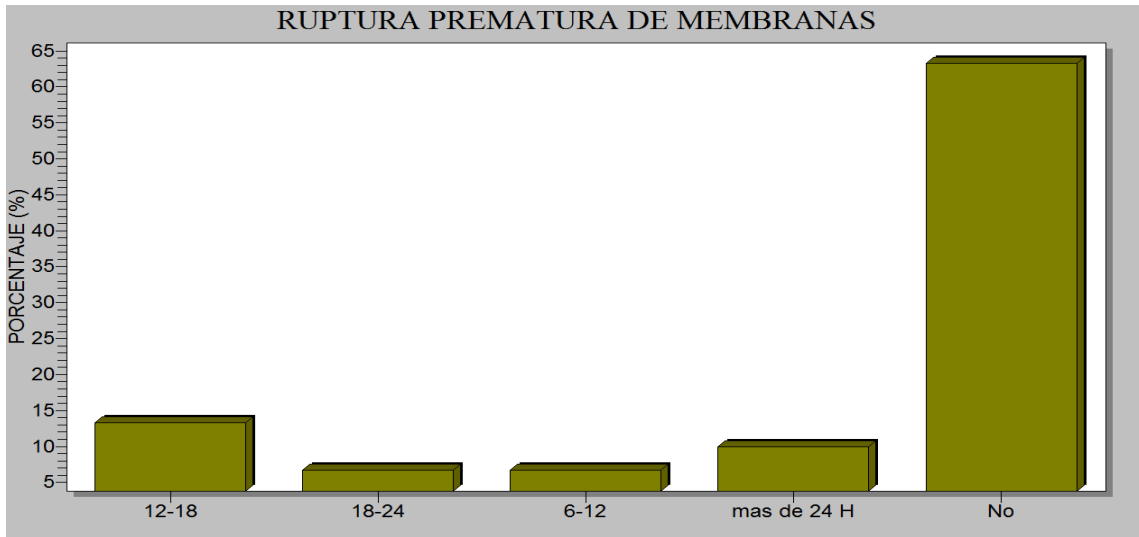
Gráfica 6. Corioamnionitis



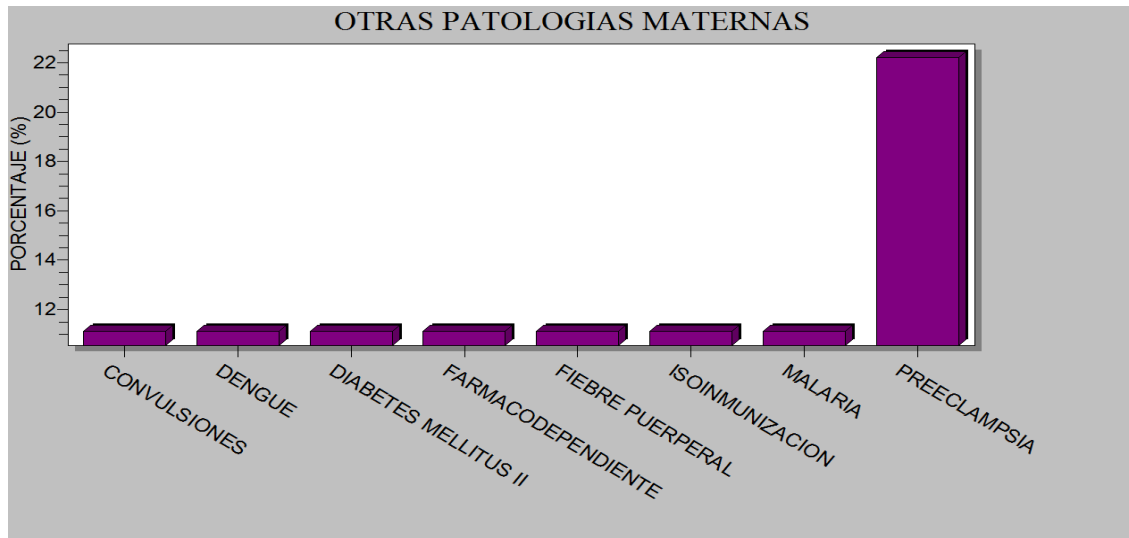
La corioamnionitis se ha identificado como un importante factor de riesgo en el desarrollo de la sepsis neonatal temprana, en este estudio solo se encontró diagnosticada en 11 de los 60 registros clínicos revisados, debemos tener en cuenta que esta entidad se hace clínicamente evidente en tan solo el 16% de las pacientes que la padecen, el resto son corioamnionitis asintomáticas y/o subclínicas que ponen en peligro la vida del feto.

Gráfica 7. Infección de vías urinarias

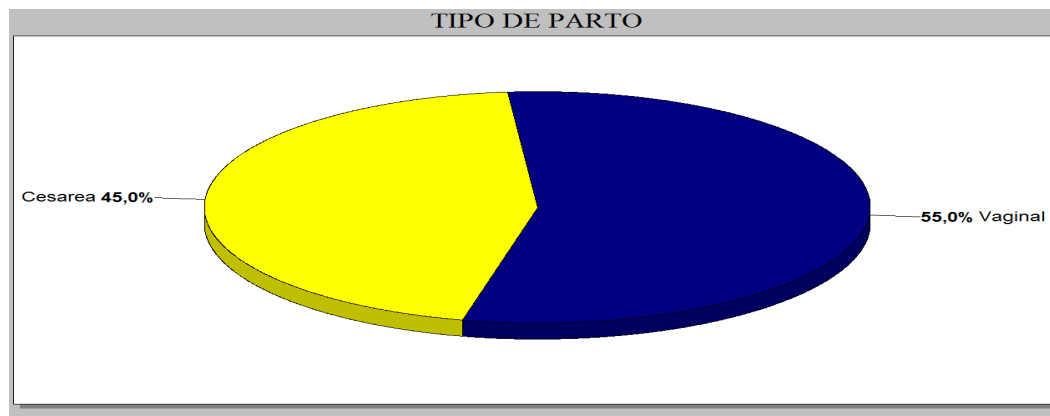
En los registros clínicos revisados encontramos la presencia de infección de vías urinarias durante el periodo gestacional en una pequeña cantidad de maternas (5), debemos tener en cuenta que conseguir esta información con exactitud es bastante difícil, aun así, de acuerdo con los resultados, determinamos que indiscutiblemente un inadecuado tratamiento de la entidad se relaciona con un mayor riesgo de infección en recién nacidos, porque aumenta la incidencia de parto prematuro y la tasa de corioamnionitis.

Gráfica 8. Ruptura prematura de mebranas

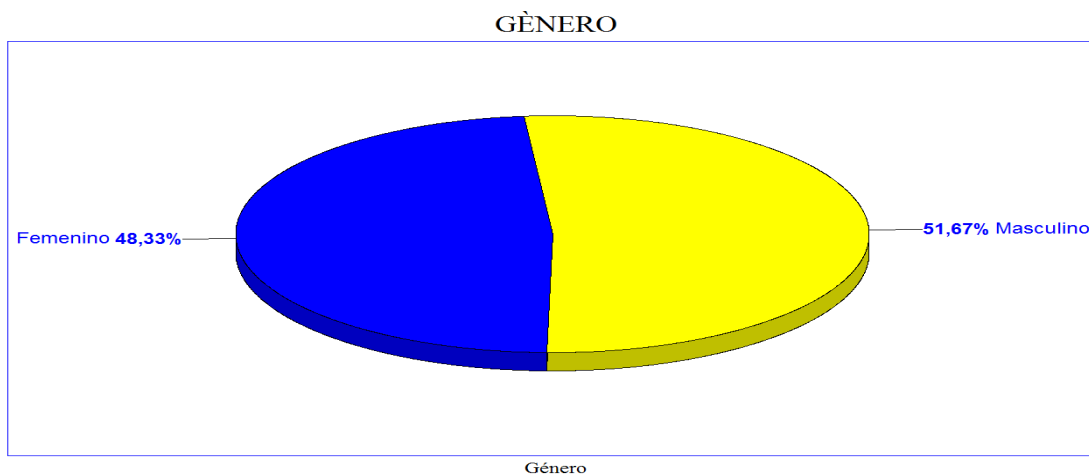
La ruptura prematura de membranas se considera un importante factor de riesgo para el desarrollo de sepsis neonatal temprana (SNT), razón por la cual el diagnóstico o tan solo la sospecha de esta entidad es criterio de ingreso precoz a UBN para un adecuado manejo, se entiende que un periodo de latencia prolongado (> 12 horas) incrementa significativamente el riesgo de infección, en este análisis vemos que más del 60% de las pacientes no presentaron ruptura, aun así los neonatos desarrollaron síntomas compatibles con la enfermedad lo que indica que toda RPM es sinónimo de sepsis neonatal temprana pero no toda SNT es sinónimo de RPM.

Gráfica 9. Otras patologías maternas

Como observamos algunas maternas cursaban con una amplia variedad de patologías, ocupando el primer lugar tenemos la pre-eclampsia (22% de todas las patologías maternas), complicación común de las jóvenes gestantes, y factor de riesgo para el desarrollo de Sepsis neonatal temprana., el segundo lugar se comparte entre las otras 7 enfermedades que se muestran en la grafica, las cuales deben ser manejadas de una forma específica tratando de prevenir la aparición de complicaciones durante el embarazo.

Gráfica 10. Tipo de parto

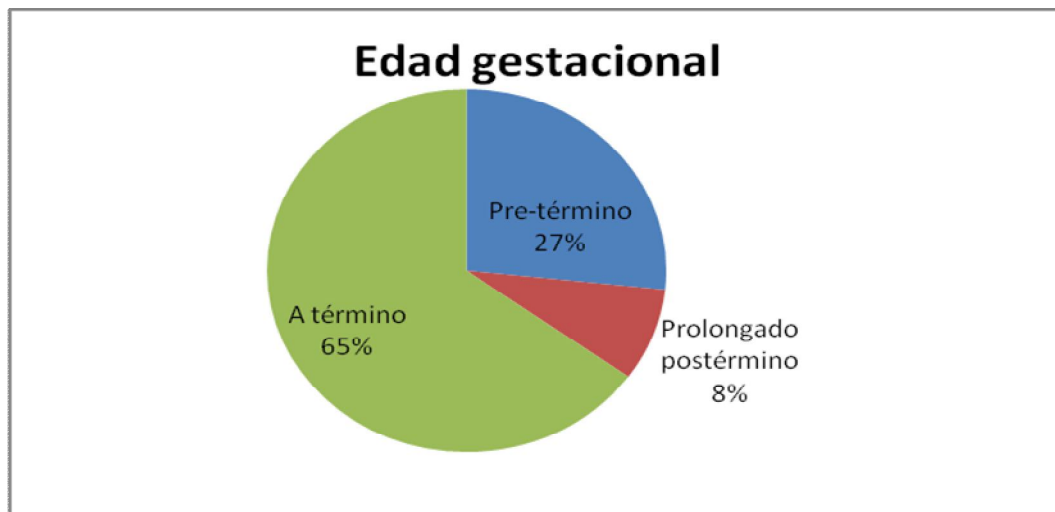
La grafica nos muestra que la tasa de partos por cesárea es bastante alta, lo cual nos demuestra que existieron circunstancias y/o situaciones asociadas aparte de las ya estudiadas que fueron indicativas para este procedimiento.

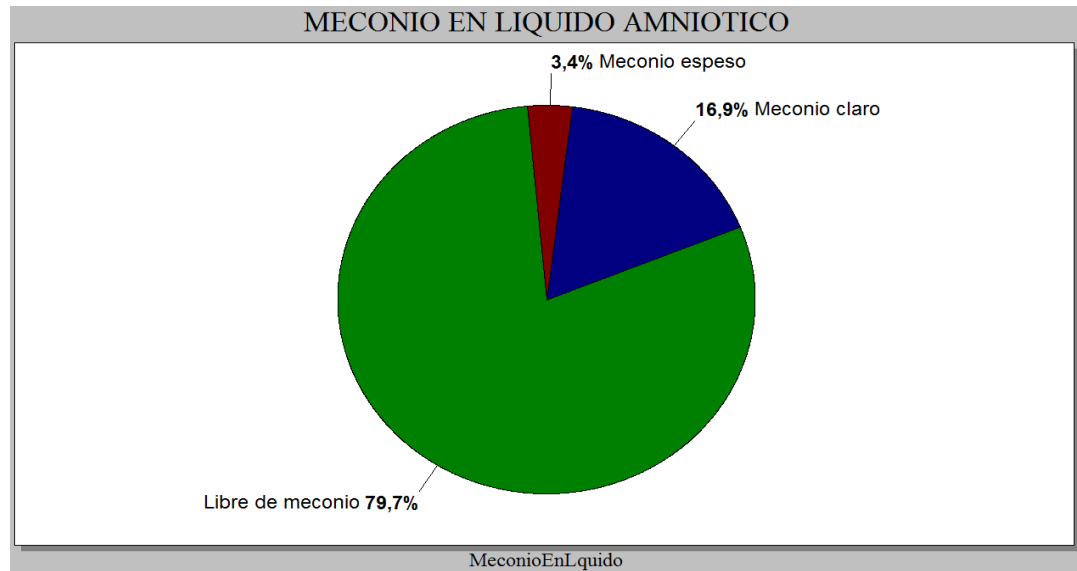
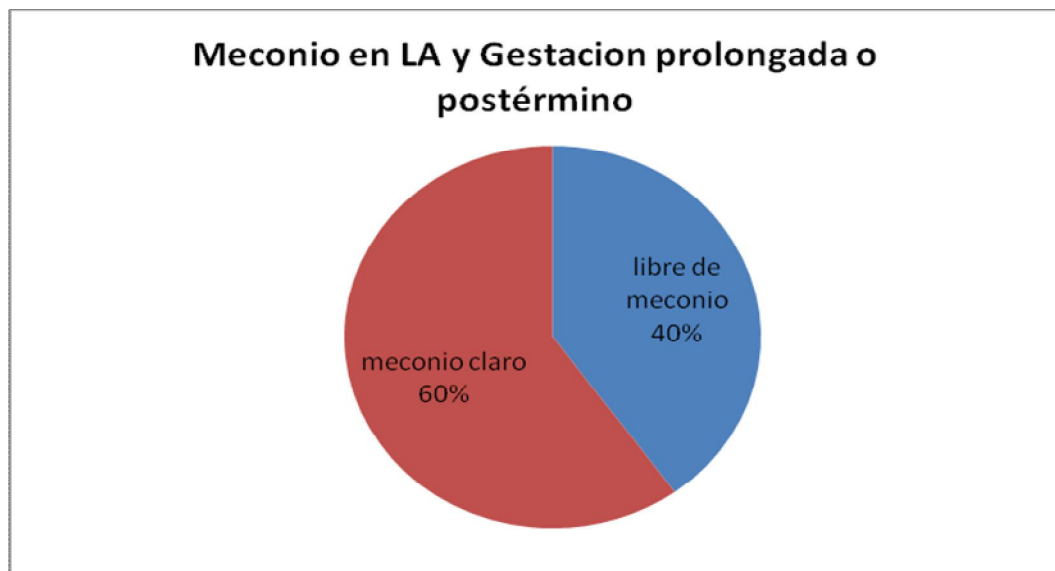
Gráfica 11. Genero

Como podemos observar en el gráfico se presentó un leve predominio en el género masculino para la incidencia de Sepsis neonatal temprana. Esto concuerda

con la literatura actual revisada como marco teórico que establece el género masculino como factor de riesgo para presentarla, aunque no tan representativo.

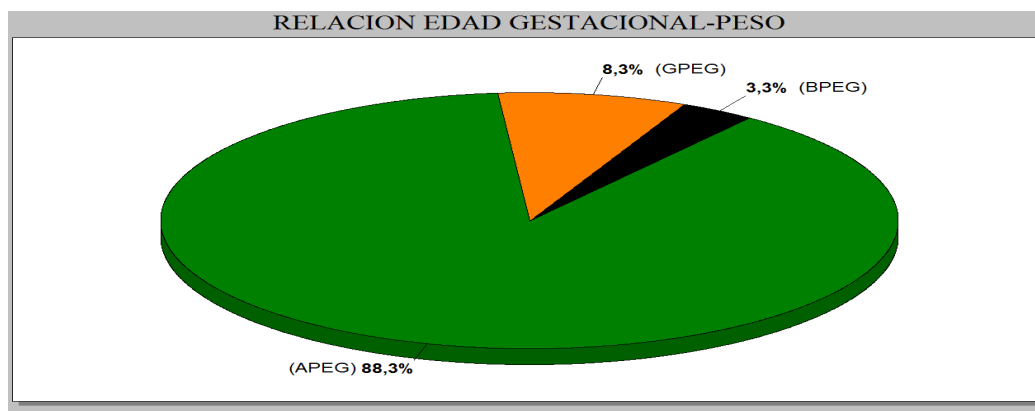
Gráfica 12. Edad gestacional



Gráfica 13. Meconio en liquido amniotico**Gráfica 14.** Meconio en la y gestacion prolongado o posttermino

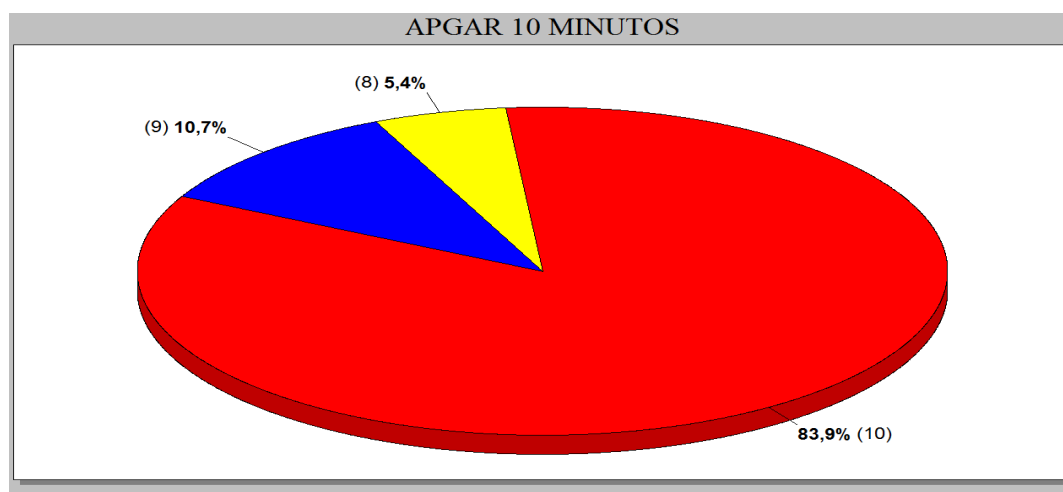
Gráfica 15. Meconio en la en a termino.

La edad gestacional promedio fue de 37,6 con un valor máximo de 42 y mínimo de 32. El 8.3% (5 casos) presentaba más de 40 semanas y de este grupo el 60% presentaron meconio en líquido amniótico; 18% en registros de neonatos a término y el 12,5% de los pretérmino. De esto podemos deducir que la alta tasa de presencia de meconio en líquido amniótico se relaciona con la edad gestacional, más que a la problemas intraparto; argumentado con que de Apgar 10 min es de 10 en un 91,67% y el porcentaje de cesareas (50%) no es superior al promedio general. Encontramos además que un 16,66% de los casos corresponden a peso menor de 2500g.

Gráfica 16. Relación edad gestacional- peso

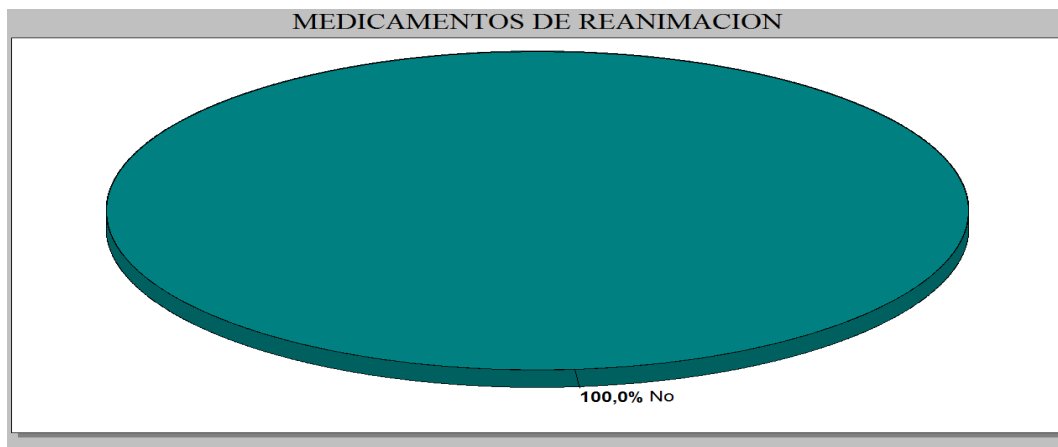
Esta gráfica nos muestra que en casi el 90% de los registros son de recién nacidos con peso adecuado para la edad gestacional. Solo el 3,3% (2 casos) presentaron bajo peso para la edad gestacional. En uno de los casos se encontró trombocitopenia más leucocitosis lo que podría sugerir un proceso infeccioso ya establecido. Sin embargo no encontramos asociación con ninguna otra variable estudiada.

Gráfica 17. Apagar 10 minutos

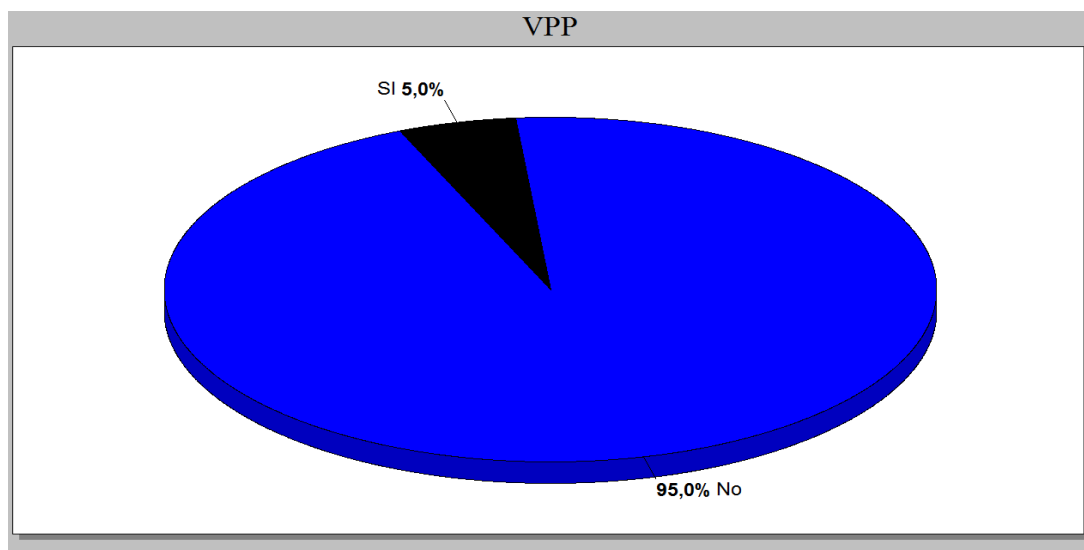


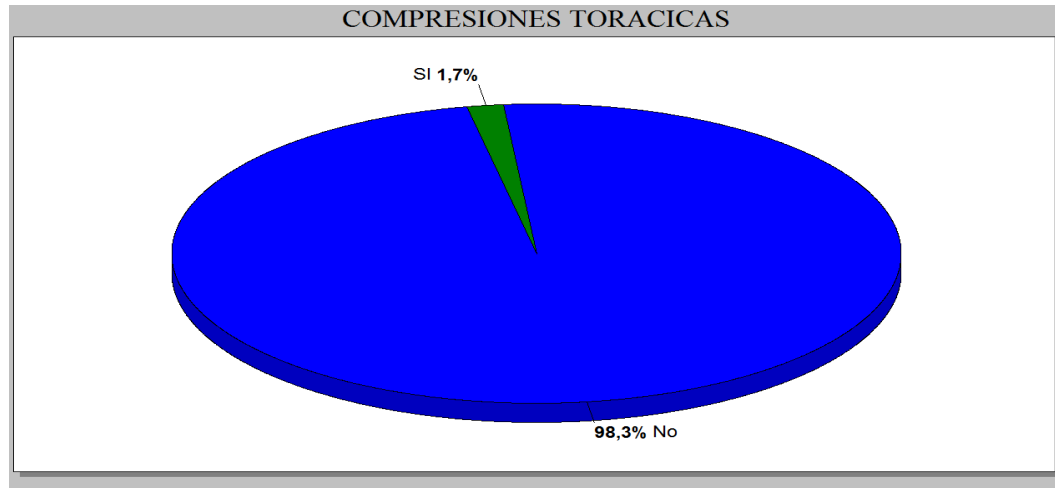
Observamos que el apgar a los 10 minutos fue de 10 puntos en un considerable porcentaje de registros revisados, lo que nos sugiere que no existe una importante relación entre un bajo score a 10 minutos y la aparición de sepsis neonatal temprana.

Los apgar de 8 corresponden a dos neonatos preterminos y a otra entidad diferente, en este caso el registro de una paciente con síndrome de down y cardiopatía congénita quien finalmente fallece.

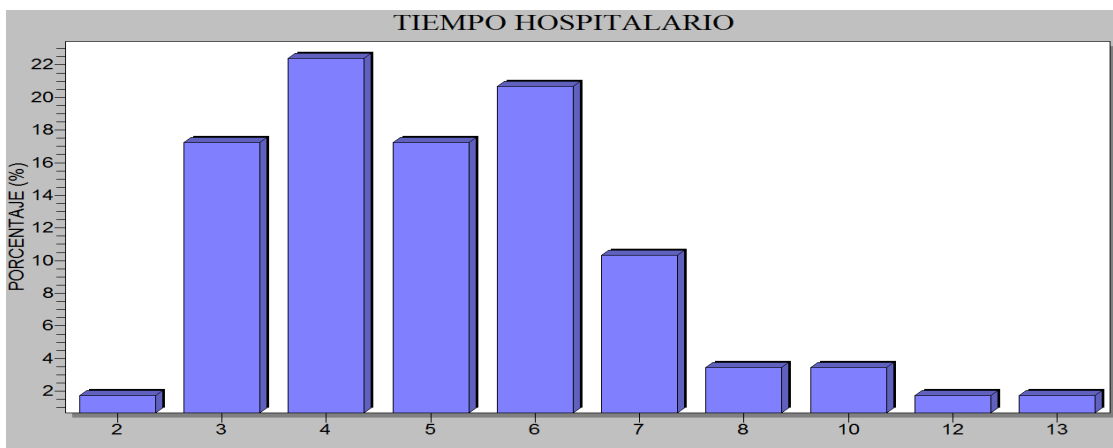
Gráfica 18. Medicamentos de reanimación

Como observamos ningún paciente requirió medicamentos de reanimación durante el periodo de adaptación neonatal, por lo cual determinamos que en el estudio realizado este ítem no se encuentra relacionado con la aparición de la enfermedad.

Gráfica 19. VPP

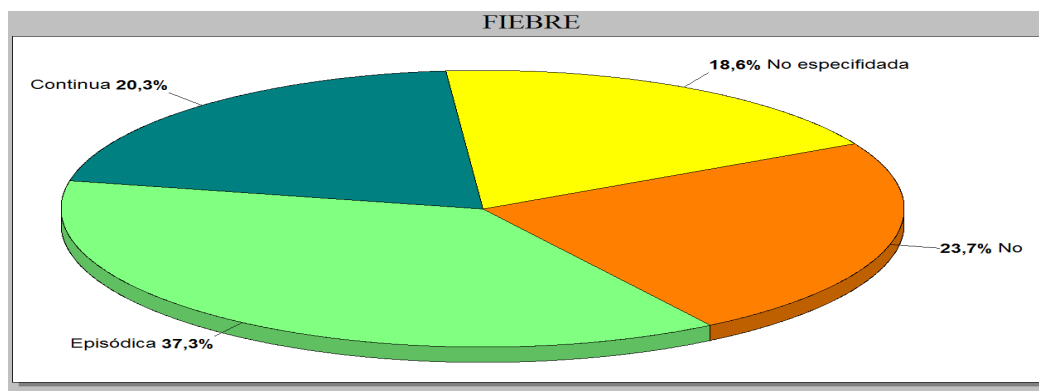
Gráfica 20. Compresiones torácicas

La necesidad de ventilación por presión positiva se presentó en el 5% de los casos (3 casos) pero se asoció a otras patologías como síndrome de dificultad respiratoria (1 caso) y síndrome de Down con cardiopatía (1) caso. Este último caso también fue el único que requirió compresiones torácicas; Así que no se evidencia que una mala adaptación neonatal sea predictiva de Sepsis neonatal temprana.

Gráfica 21. Tiempo hospitalario.

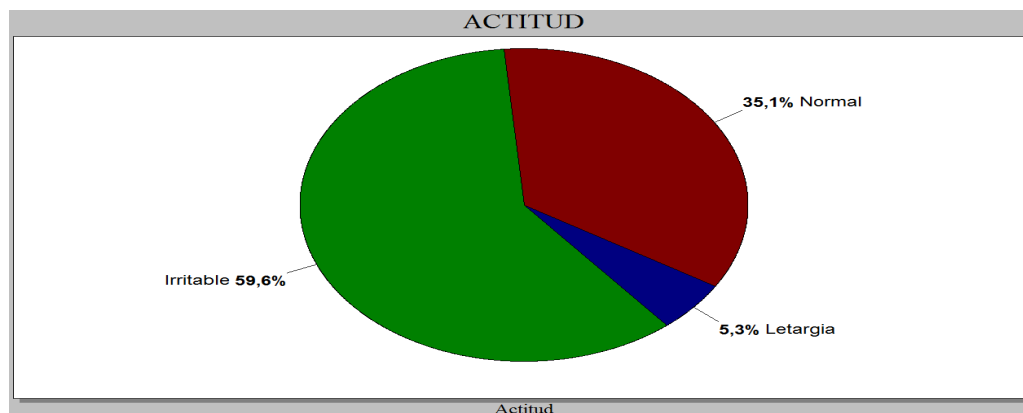
La grafica nos muestra que la estancia hospitalaria se encuentra principalmente entre 3 a 6 días, en promedio 5,32; periodo durante el cual se dio el manejo adecuado, completando el esquema antibiótico correspondiente y dando las pautas y/o signos de alarma de todo recién nacido.

Gráfica 22. Fiebre



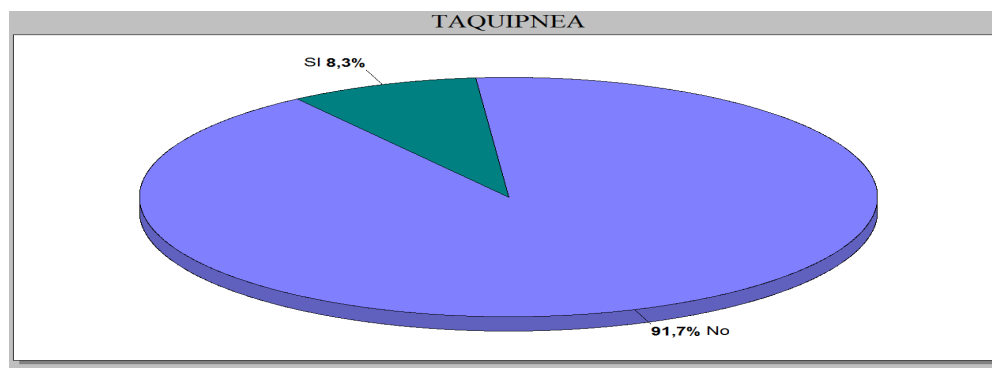
La grafica nos muestra que la sepsis neonatal temprana no es sinónimo de fiebre pero en cambio un estado febril dentro de los primeros cuatro días pos-parto es criterio absoluto para diagnosticar la enfermedad, en este estudio encontramos que la fiebre episódica y/o intermitente ocupó el primer lugar, seguido de la no presencia de fiebre lo cual sustenta nuestro planteamiento inicial.

Gráfica 23. Actitud



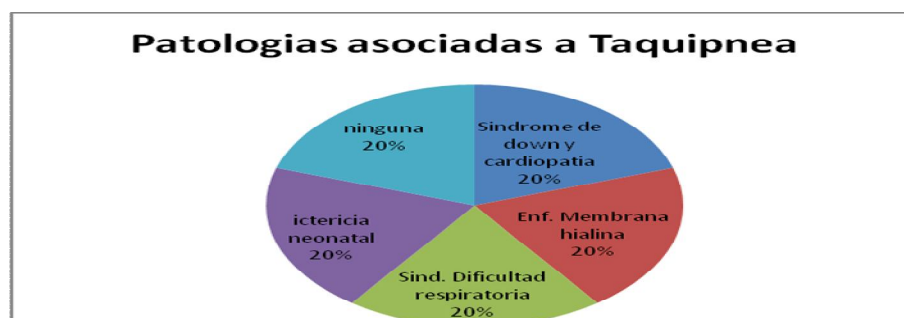
La grafica nos muestra que el estado neurológico *irritable* se presento en casi en el 60% de los pacientes con criterios de inclusión para sepsis neonatal temprana lo que es obvio teniendo en cuenta que ese tipo de procesos infecciosos alteran considerablemente la normal homeostasis del organismo provocando manifestaciones clínicas tales como llanto fácil e imposibilidad de la madre para consolarlo.

Gráfica 24. Taquipnea .



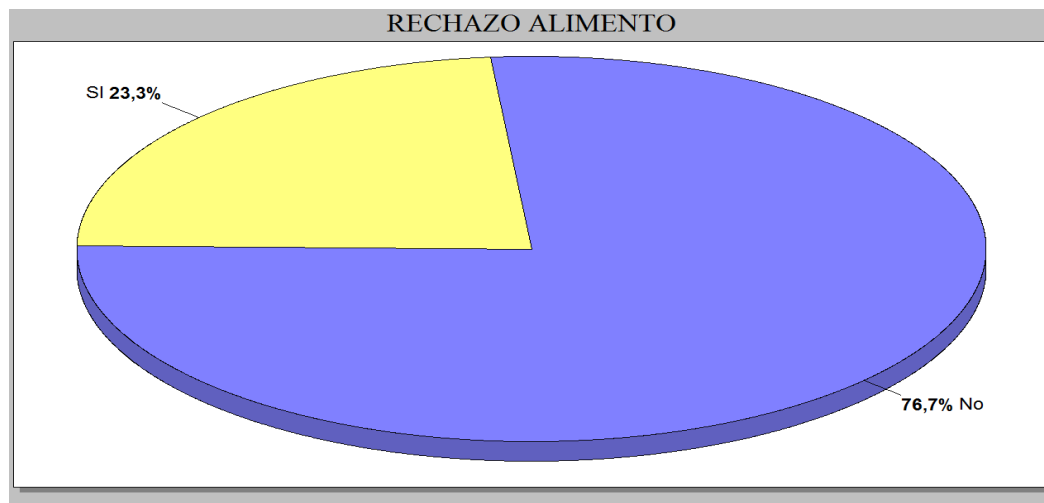
La taquipnea se presentó en el 8,3% (5 casos) de los registros estudiados pero de este porcentaje se asoció a prematuridad y y/u otra patología que la explicaría como nos lo muestra el siguiente gráfico.

Gráfica 25. Patologías asociadas a taquipnea.

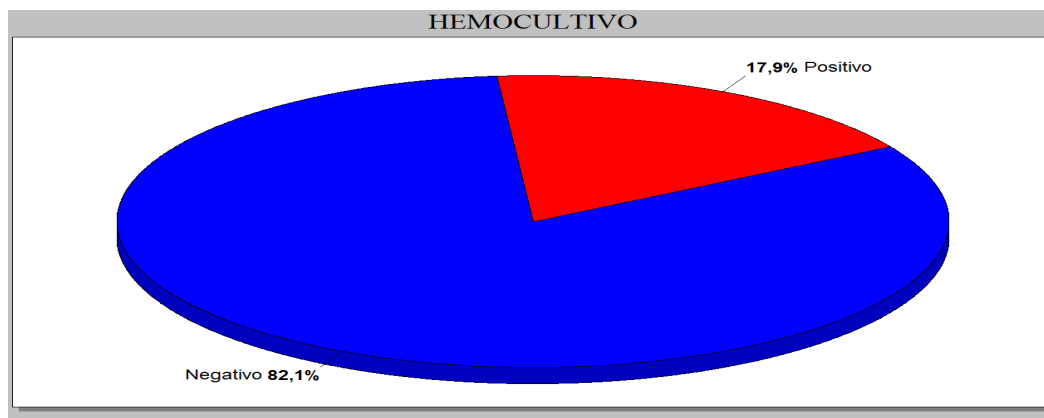


Sin embargo, encontramos leucocitosis en el 80% y PCR positiva en el 60% de los registros positivos para taquipnea, valores superiores al promedio general del estudio de PCR y recuento de leucocitos.

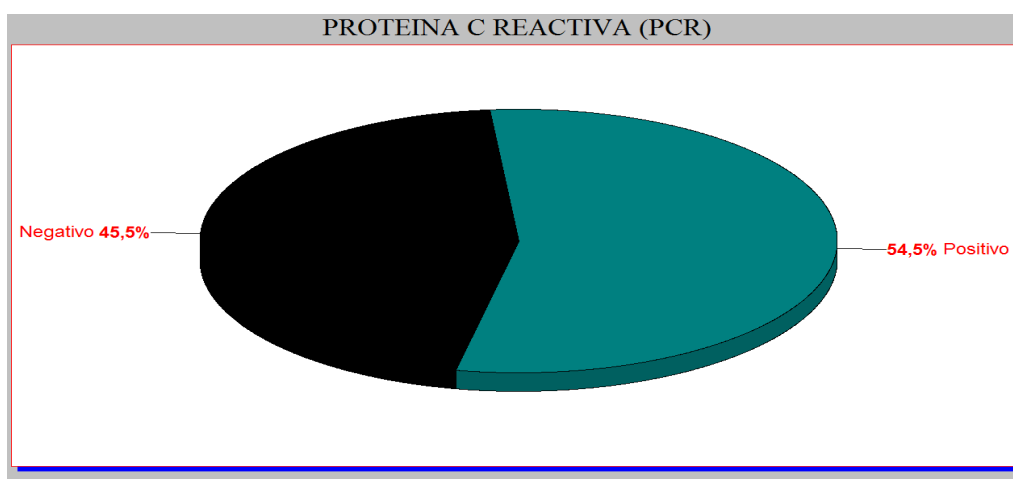
Gráfica 26. Rechazo alimento



Observamos que el rechazo al alimento tan solo se da en una cuarta parte de los pacientes con sepsis neonatal temprana, por lo cual, incluso encontrándose irritables y/o susceptibles evidenciamos que la hiporexia no es una conducta típica en esta entidad.

Gráfica 27. Hemocultivo

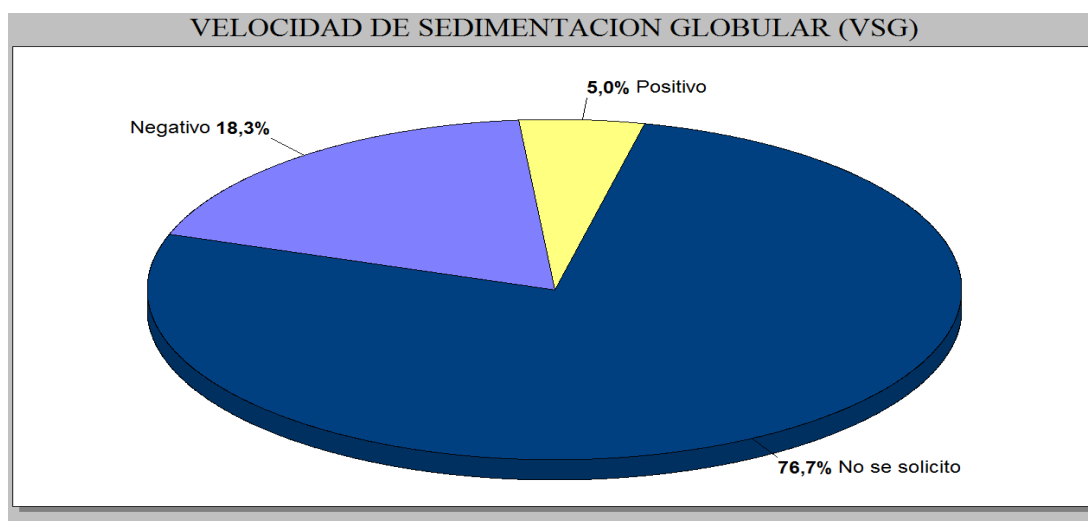
Encontramos que el hemocultivo fue negativo en una considerable cantidad de casos clínicos revisados lo que nos indica que el diagnóstico de sepsis neonatal temprana no necesariamente implica la detección de microorganismos viables en sangre, pero debido al gran impacto de esta entidad sobre la salud de los neonatos se prefiere iniciar terapia antibiótica temprana de forma empírica.

Gráfica 28. Proteína creativa PCR

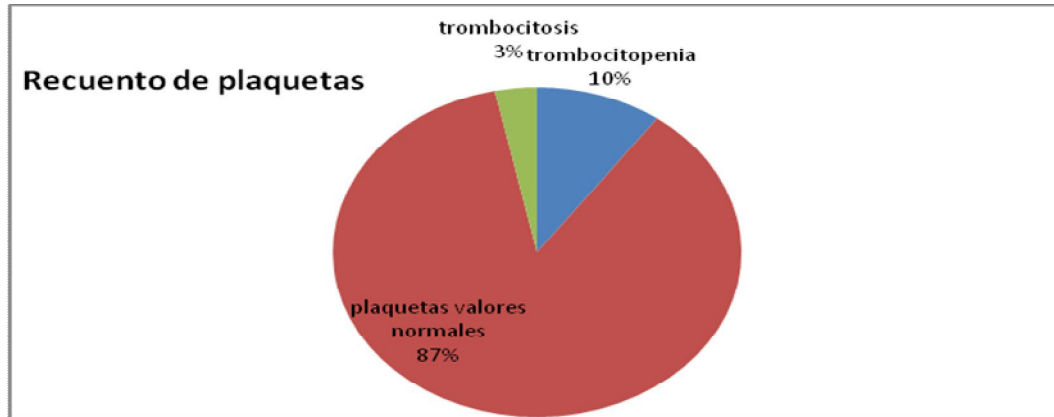
Podemos observar que más de la mitad de los casos clínicos revisados tenían PCR positiva lo cual evidencia que este examen paraclínico al ser un reactante de fase aguda es bastante sensible para la detección de procesos infecciosos si tenemos en cuenta que otras pruebas diagnósticas (hemocultivo, urocultivo, VSG) fueron en su mayoría negativas.

La proteína C reactiva positiva es un importante criterio de inclusión para sepsis neonatal temprana, razón por la cual nos permite iniciar manejo terapéutico de forma precoz.

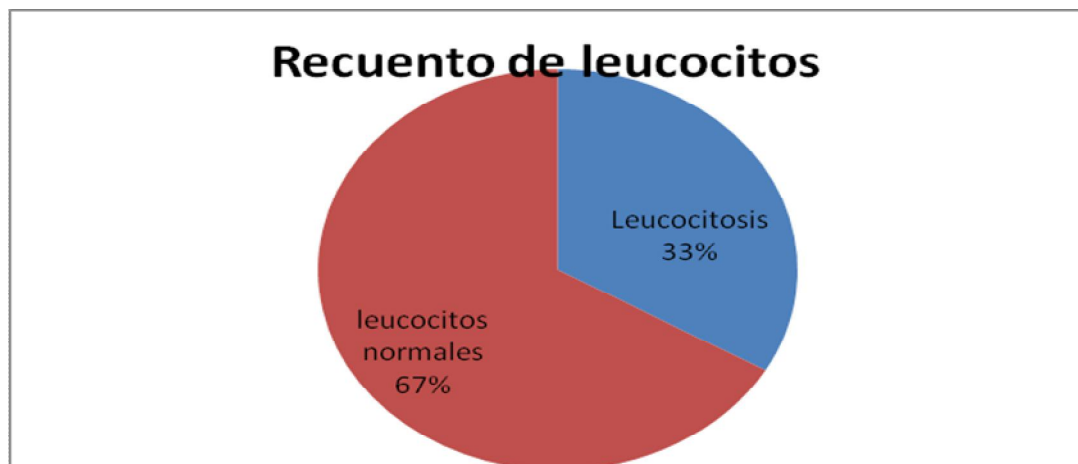
Gráfica 29. Velocidad de sedimentación globular vsg.



La grafica nos muestra que la VSG no es el examen paraclinico de rutina por parte del personal de salud para el diagnóstico de procesos infecciosos, además los realizados fueron positivos en una mínima parte lo que nos indica quizá una relativa baja sensibilidad respecto a otros exámenes.

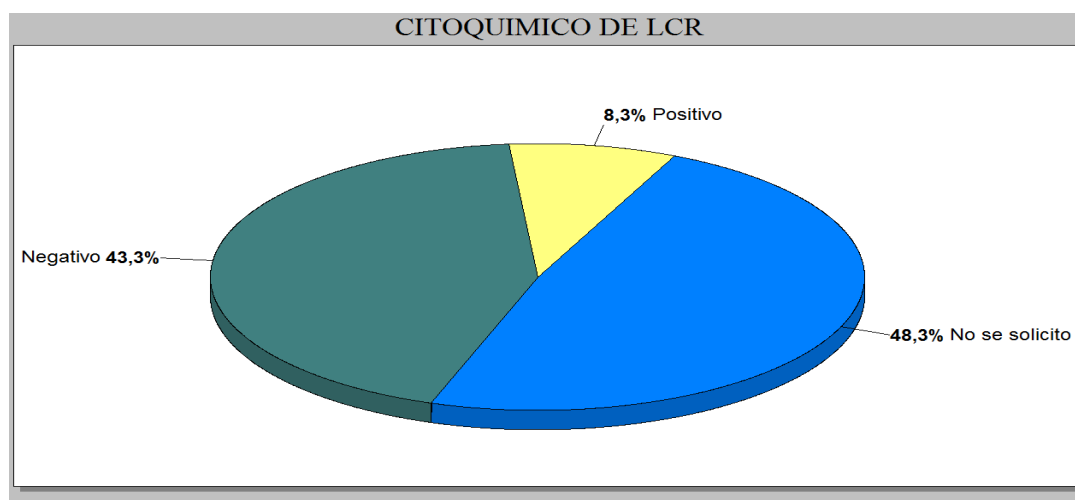
Gráfica 30. Recuento de plaquetas.

El conteo de plaquetas promedio fue de 257183 por ml, el valor más bajo de plaquetas registrado fue de 112000 plaquetas, y el más alto fue de 450000. Este parámetro está alterado en solo el 13% de los casos. Por lo que, a pesar de ser un reactante de fase aguda, es de poca utilidad en el diagnóstico precoz de Sepsis neonatal temprana, pero puede indicar un proceso activo establecido.

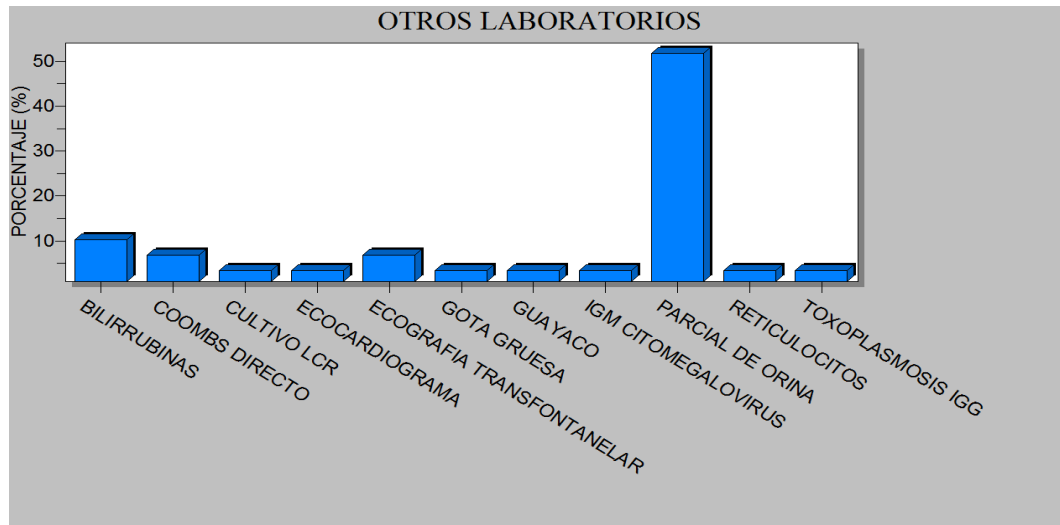
Gráfica 31. Recuento de leucocitos

El recuento de leucocitos promedio fue de 15719,76 con valores superiores a 170000 (leucocitosis) 33% y ninguno presentó leucopenia. Encontramos que esta solo elevado en una tercera parte de los casos y en ninguno de los casos se encontró bajo; así que es de poco valor para el diagnóstico de Sepsis neonatal temprana. Esto concuerda con lo revisado en la literatura en que la sensibilidad de la leucocitosis es de menos del 50% en etapas tempranas, y los recuentos bajos son muy sugestivos de Sepsis pero se presentan en muy pocas ocasiones.

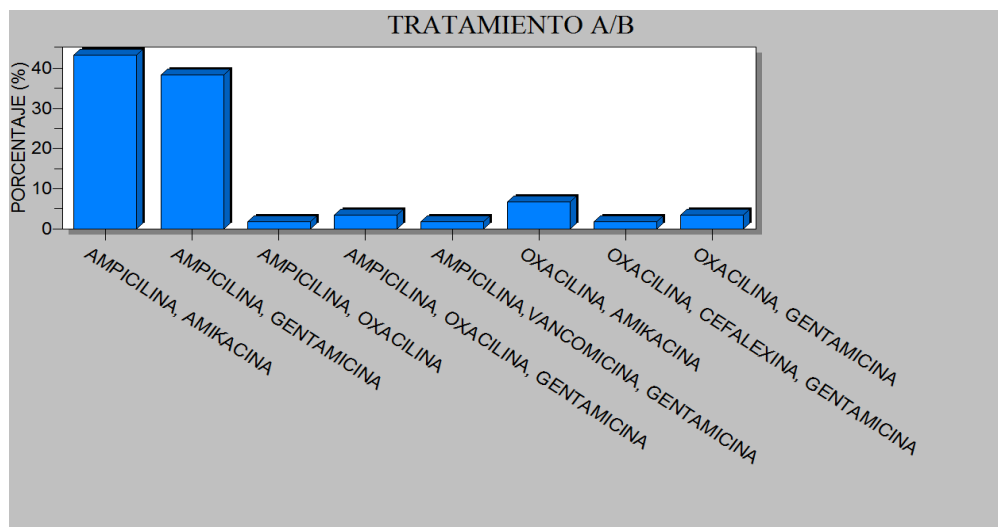
Gráfica 32. CITOQUIMICO DE LCR.



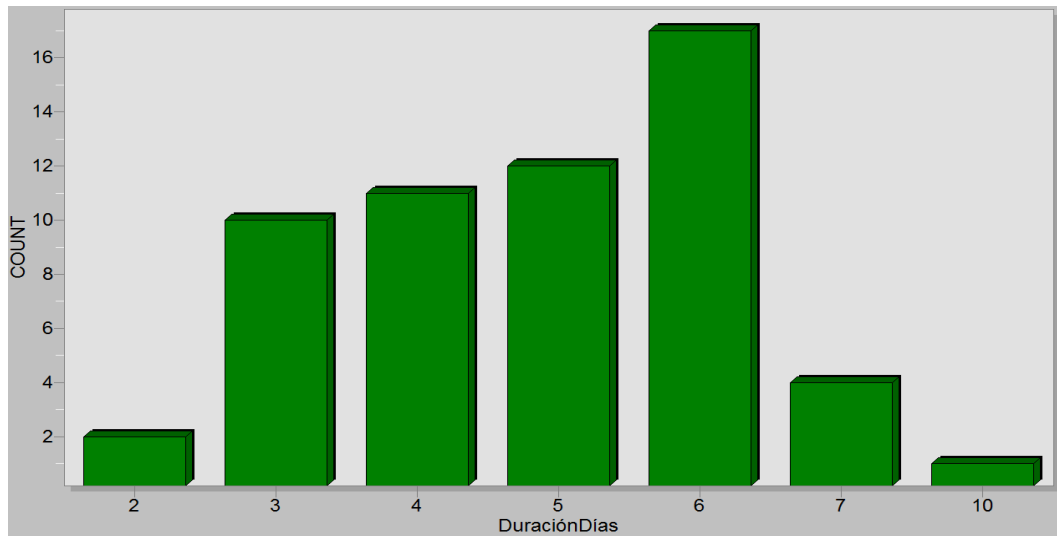
El análisis citoquímico de líquido cefalorraquídeo se solicitó en la mitad de los registros revisados, encontrándose positivo en 5 casos, debido a que es recomendable realizar una punción lumbar en todos los recién nacidos con sepsis y obligatorio ante la mínima sospecha de sintomatología neurológica, consideramos que el personal de salud debe ser más diligente con este tipo de pautas, aunque también se entienden las dificultades que en ocasiones presenta el hospital para procesar este tipo de exámenes.

Gráfica 33. Otros laboratorios.

En cuanto a otros laboratorios solicitados encontramos en primer lugar al parcial de orina seguido de las bilirrubinas, en el caso del primer examen, según la literatura, no es de gran utilidad, ya que las infecciones urinarias por lo general no están relacionadas con la aparición de sepsis neonatal temprana, respecto al segundo paraclínico se utiliza para determinar el grado de hiperbilirrubinemia característico de la ictericia neonatal.

Gráfica 34. TRATAMIENTO A/B

El tratamiento antibiótico de elección en el manejo de la patología a estudio fue la combinación de una penicilina de amplio espectro y un aminoglucosido, en este caso ampicilina/amikacina, como segunda opción se utilizó ampicilina/gentamicina lo que nos muestra que los microorganismos causantes (*E. coli*, *S. Agalactiae*, *L. Monocytogenes*) son altamente sensibles a este esquema antibiótico, en revisiones bibliográficas encontramos que la gentamicina predomina sobre cualquier otro aminoglucosido pero debido a que el HUN es casi de cuarto nivel se utiliza la amikacina la cual es más estable a la acción de las esterasas bacterianas que inactivan este tipo de fármacos. La inclusión de la oxacilina se hizo en aquellos pacientes que presentaban concomitantemente onfalitis.

Gráfica 35. Duración de antibióticos

El tiempo promedio de duración de antibióticos es de 4,928 días, el tiempo más largo de antibióticos fue de 10 días, y se asoció a hipoglicemia, onfalitis y farmacodependencia en la madre. el menor valor fue de 2 días y se asoció a negatividad en todos los paraclínicos excepto para un caso en el cual la patología neonatal asociada corresponde a síndrome de down y cardiopatía congénita

9. DISCUSIÓN

En nuestro presente estudio buscamos los factores maternos, perinatales y posnatales asociados con la sepsis temprana. De las variables socio demográficas encontramos que la seguridad social de los registros eran de 20% para vinculados y 80% para pertenecientes al régimen subsidiado. Esta variable fue incluida en el estudio debido a su relación con la condición socioeconómica y porque esta no se encuentra de rutina en las historias clínicas revisadas. Sin embargo debido a que no es la variable directa que se quiere asociar y a que la población que principalmente recibe los servicios en el Hospital donde se realizó el estudio corresponde a vinculados y a afiliados al régimen subsidiado, no se puede determinar asociación alguna.

Con respecto a las variables maternas, la ruptura prematura de membranas se encontró en el 36.6% y la corioamnionitis 18.3% de las historias revisadas. La vaginosis se presentó en el 13,3% globalmente, pero cabe resaltar que se encontró una mucho mayor proporción en las madres menores de 17 años (33,3%) y declinó a 13% para las maternas entre 17 y 35 años y de 10,25% para las mayores de 35 años. Y finalmente encontramos en un 8,3% la infección de vías urinarias.

Cifras un poco similares encontramos en el estudio multicéntrico realizado en los Estados Unidos por Matthew J et al⁸, con porcentajes de 46% para ruptura prematura de membranas y 20% Corioamnionitis.

Aparte de los factores maternos no infecciosos, la edad de la madre en un importante porcentaje (30%) correspondía a menores de 17 años, y tan solo el

⁸ Seventy-Five Years of Neonatal Sepsis at Yale Matthew J. Bizzarro, MD*, Craig Raskind, MD*, Robert S. Baltimore, MD,|| and Patrick G. Gallagher, MD* Pediatrics 2005

13% a mayores de 35 años. Aunque la mayoría de estudios se realizaron en países con condiciones socio económicas muy diferentes, no podremos establecer una analogía clara de nuestros resultados; encontramos en un estudio desarrollado por Anne Schuchat et al⁹ en el cual el 28% de los casos de sepsis neonatal temprana se dio en hijos de madres menores de 20 años.

Diferente a lo que otros estudios que relacionan una baja puntuación en el Apgar (menor de 6) con la sepsis neonatal temprana^{10, 11} Observamos que el apgar a los 10 minutos fue de 10 puntos en un considerable porcentaje de registros revisados. Los pocos apgar score de 8 corresponden a dos neonatos preterminos y a otra entidad diferente, en este caso el registro de una paciente con síndrome de Down y cardiopatía congénita quien finalmente fallece. Esto nos sugiere que no existe una importante relación entre un bajo score apgar a 10 minutos y la aparición de sepsis neonatal temprana.

El género masculino fue el más frecuentemente afectado en nuestro estudio con un 51,67%. Diferencias similares en la distribución por géneros también son descritas por Anne Schuchat et al¹² de 51.3% para sepsis neonatal temprana producida por estreptococo del grupo B 61 54.5% para sepsis por otros microorganismos.

El tiempo de hospitalización en UCI/UBN fue en promedio de 5,327, con un valor máximo 13 días y mínimo de 2, y con una mediana de 5 días.

Aproximadamente el 60% de las historias del estudio tuvieron entre 3 y 6 controles prenatales. Aunque están por debajo del número mínimo requerido (8), son

⁹ Risk Factors and Opportunities for Prevention of Early-onset Neonatal Sepsis: A Multicenter Case-Control Study Anne Schuchat, MD*; et al . Pediatrics 2000

¹⁰RISK FACTORS IN EARLY NEONATAL SEPSIS. Shah GS, Budhathoki S, Das BK, Mandal RN. Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, BP Koirala Institute of Health Sciences, Dharan, Nepal

¹¹ RISK FACTORS FOR EARLY NEONATAL SEPSIS Michael Soman, Beverly Green And Janet Daling

¹² Risk Factors and Opportunities for Prevention of Early-onset Neonatal Sepsis: A Multicenter Case-Control Study Anne Schuchat, MD*; et al . Pediatrics 2000

suficientes para lograr detectar alteraciones del embarazo, pero consideramos que debido a que faltó el dato en 16 registros y que este frecuentemente fue tomado del certificado de nacido vivo, un documento sin finalidad clínica por lo tanto puede no tener información veraz. Dicha información no es relevante.

Ninguno de los registros cumplió con los criterios de SIRS, por lo que asumimos que con el solo hecho de que presentara factores de riesgo o el más mínimo signo de infección se hospitalizaba y recibía tratamiento antibiótico.

10. CONCLUSIONES

Los objetivos planteados fueron comparados con los resultados obtenidos durante el estudio, los hallazgos confirmaron que la aparición de sepsis neonatal temprana se encuentra ligada a la presencia de una amplia variedad de factores de riesgo: maternos, perinatales y posnatales, así:

- El aspecto socio-demográfico evaluado con el tipo de régimen de seguridad social en salud demostró de forma indirecta que las pacientes se encontraban en estratos 1 y 2 lo cual se asocio como un importante factor de riesgo debido a falta de educación y una inadecuada atención primaria en salud, sin embargo el que la variable que se quiere investigar no sea la directamente evaluada y por las características del Hospital, no podemos establecer la relación.
- Respecto a los factores de riesgo maternos se evidencio una asociación mas fuerte entre ruptura prematura de membranas (36.6%) y corioamnionitis (18.3%) con la aparición de la enfermedad, comparado con vaginosis e infección de vías urinarias que se presentaron en 13.3% y 8.5% respectivamente.
- El promedio de visitas a controles prenatales fue de 6, que aunque está por debajo del número mínimo requerido (8), son suficientes para lograr detectar alteraciones del embarazo, lamentablemente este dato no es confiable ya que la fuente principal de información es el certificado de nacido vivo el cual es un documento sin ningún tipo de validez científica y además muchas madres al ingreso hospitalario mienten sobre la asistencia a este tipo de controles.

- Los partos por cesárea ocuparon el 45% del total de casos, lo que demuestra que existieron circunstancias y/o situaciones asociadas aparte de las ya estudiadas que fueron indicativas para este procedimiento.
- La presencia de meconio claro y espeso fue mayor en aquellas gestaciones prolongadas y posttermino por lo cual este fenómeno se relaciono con la edad gestacional más que a problemas intraparto.
- Respecto a los factores neonatales, el género masculino predomino (51.67%), sin embargo la diferencia entre uno y otro no fue sustancial.
- No encontramos una relación importante entre el apgar a los 10 minutos, relación peso-edad gestacional y la adaptación neonatal asistida con el desarrollo de la enfermedad.
- La grafica nos muestra que la estancia hospitalaria se encuentra principalmente entre 3 a 6 días, en promedio 5,32; periodo durante el cual se dio el manejo adecuado, completando el esquema antibiótico correspondiente y dando las pautas y/o signos de alarma de todo recién nacido.
- Las manifestaciones clínicas mas frecuentes en su orden fueron la irritabilidad (59.6%) y la fiebre episódica (37.3%), en contraste muy pocos neonatos presentaron letargia (5%) y el 8.3% desarrollaron taquipnea asociada a patologías respiratorias específicas como síndromes de membrana hialina, dificultad respiratoria y cardiopatía congénita.

- En cuanto al tratamiento más del 80% se basó en el esquema clásico de una penicilina de amplio espectro con un aminoglucosido (ampicilina/amikacina y/o gentamicina), debido a que ningún paciente sufrió complicaciones por el proceso séptico asumimos que los gérmenes causales eran sensibles y por lo tanto la respuesta fue adecuada, entre las patologías frecuentemente asociadas encontramos la onfalitis razón por la cual se incluyó dentro del manejo antibiótico la oxacilina en un porcentaje del 18,3%.

11.RECOMENDACIONES

- El mejoramiento desde el punto de vista social, teniendo en cuenta condiciones socioeconómicas y de seguridad social, se convierte en el pilar fundamental para prevenir la aparición de la enfermedad
- Campañas de educación sexual, para evitar los embarazos indeseados en adolescentes, los cuales son generalmente de alto riesgo.
- Promover como médicos generales las visitas mínimas a los controles prenatales, los cuales generan políticas de manejo con las medidas necesarias para prevenir las complicaciones obstétricas.

BIBLIOGRAFÍA

1. ABBOT R. Laptook, David K. Stevenson, Lu-Ann Papile and W. Kenneth Poole. Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Neonates: The Experience of the NICHD Neonatal Research Network1. DOI: 10.1542/peds.110.2.285 .Pediatrics 2002;110;285-291
2. RESTREPO A, y col., Prevalencia de Streptococcus agalactiae en gestantes con factores de riesgo y sus recién nacidos. Hospital Universitario San Vicente de Paúl. 2002. Infectio 2003;7:147-52.
3. CORTES, Hernán. Prevention of perinatal group B streptococcal infection: is it necessary in our country?. *Rev Colomb Obstet Ginecol*, jul./set. 2005, vol.56, no.3, p.231-238. ISSN 0034-7434.
4. TRUJILLO M, Ospina B, Fama M. Reevaluación del estado de colonización por streptococcus del grupo B en madres e hijos al momento del parto. *Rev Ces Medicina* 1999;13:44
5. SOCIEDAD PERUANA DE PEDIATRÍA. Resúmenes de Temas Libres: XXII Congreso Peruano de Pediatría. Arequipa, del 4-7 set del 2002. p. 311-78.
6. GAITÁN MEZA JJ, Mansilla Ramírez J, Arredondo García J y col. Etiología de sepsis neonatal y sensibilidad a los antibióticos en el Nuevo Hospital de Guadalajara. *Enferm Infecc Microbiol* 1996; 16(2):80-5.
7. GRAY J, GOSSAIN S, Morris K. Three-year survey of bacteremia and fungemia in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20 (4):416-21.

8. BECK-SAGUE CM, Azimi P, Fonseca SN, Baltimore R, Powell D, Bland LA, et al. Bloodstream infections in neonatal intensive care unit patients: results of a multicenter study. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 1110-6.
9. HAQUE K, MOHAN P. Pentoxifilina para la sepsis neonatal. Biblioteca Cochran Plus [en línea] 2005 [fecha de acceso 13 de diciembre de 2005]; (4). URL disponible en: <http://www.update-software.com/AbstractsES/ab004205-ES.htm>.
10. FRANZ AR, Bauer K, Schalk A y col. The determination combined of the interleucina 8 and the protein C reactivates reduces the antibiotic unnecessary treatment of the neonatos: randomized, controlled and multicentral test. *Pediatrics* 2004; 58 (1): 40-47.
11. DIAGNÓSTICO EPIDEMIOLÓGICO DE SANTANDER. BUCARAMANGA, Secretaría de Salud de Santander, 2000: 33.
12. REPÚBLICA DE COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD. Mortalidad infantil proporcional por grupos de causas y estratos de NBI del municipio. <http://www.col.ops-oms.org/sivigila/mortalidad/38.html>
13. CERIANI Cernadas JM. Programa de Actualización en Neonatología (PRONEO). Buenos Aires: Editorial Panamericana; 2000: Módulo 1: 113-162.
14. CERIANI Cernadas JM. Neonatología Práctica. 3ª ed. Buenos Aires: Editorial Panamericana; 1999: 293-309.
15. GERDES JS. Método clinicopatológico para el diagnóstico de sepsis neonatal. *Clin Perinatol*, 1991; 2: 365-86.

16. MANROE BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR. The neonatal blood counting in health and disease. Reference values for neutrophilic cells. J Pediatr, 1979; 95: 89-94.
17. RODWELL RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. J Pediatr, 1988; 12: 761-7.
18. DOMENECH E, Padilla ML, Igea M. Valoración de la proteína C reactiva en el diagnóstico precoz de sepsis neonatal. Influencia en el tipo de germen y de otros factores. Rev Esp Pediatr, 1994; 4: 305-13.
19. POURCYROUS M, Bada HS, Korones SB. Significance of serial C Reactive Protein responses in neonatal infection and other disorders. Pediatrics, 1993; 92: 431-35.
20. RABALAIS GP, Bronfin DR, Daum RS. Evaluation of a commercially available latex agglutination test for rapid diagnosis of Group B streptococcal infection. Pediatr Infect Dis J, 1987; 6: 177-80.
21. Siegel JD, Mc Cracken GH. Sepsis neonatorum. N Engl J Med 1981; 304: 642-47.
22. <http://www.aeped.es/protocolos/infectologia/index.htm>
23. "Sepsis en el recién nacido" . <http://www.uninet.edu>

24. DAVIS, Bernard; Dulbecco, Renato; Eisen, Herman N.; Ginsberg, Harold S. Tratado de Microbiología. 3º Edición. Editorial Salvat Editores, Barcelona, España. 1985.
25. BLANCO GALÁN, Ma Antonia. Microbiología de la infección perinatal. En: Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Editor Juan J. Picazo. 2002.
26. GARCÍA CLAUDIO C.; Díaz Joselyn T.. "Infección por *Listeria monocytogenes* y embarazo con buen resultado perinatal". Archivo PDF.

ANEXOS

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE INFORMACION

INCIDENCIA DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA EN UCIN POR HEMOCULTIVO

NOMBRE DE LA MADRE:

HISTORIA CLINICA:

ANTECEDENTES DE LA MADRE:

EDAD:

G: P: A: V:

ESTRATO SOCIOECONOMICO:

TIPO DE SEGURIDAD SOCIAL: CONTRIBUTIVO

SUBSIDIADO

VINCULADO

CONTROLES PRENATALES (NUMERO):

RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS <6 6-12 12-18 18-24 >24:
CORIOAMNIONITIS: VAGINOSIS: 1. 2. 3 TRIM.

TTO VAGINOSIS.

INFECCION DE VIAS URINARIAS:

OTROS:

ANTECEDENTES PERINATALES:

SEMANAS DE GESTACION AL PARTO:

FUR: AU: ECO:

TIEMPO EN EXPULSIVO:NORMAL:

PROLONGADO:

TIPO DE PARTO: VAGINAL:

CESAREA:

ESPONTANEO:

ASISTIDO (ESPATULAS):

MECONIO:

ADAPTACION NEONATAL: VPP:

COMPRESION TORACIA:

MEDICAMENTOS:

PUNTAJE APGAR:

1MIN:

5MIN:

10 MIN:

PESO:

APEG:

BPEG:

GPEG:

TALLA:

GENERO:

MASCULINO:

FEMENINO:

EDAD GESTACIONAL SEGÚN EXAMEN FISICO (CAPURRO):

POSTNATALES:

TIEMPO EN UCI:

INICIO DE LOS SINTOMAS:

FIEBRE: EPISODICA: CONTINUA:

CONVULSIONES:

RECHAZO DEL ALIMENTO:

LETARGIA: POLIPNEA TAQUIPNEA:

PATOLOGIAS ASOCIADAS:

PARACLINICOS:

HEMOCULTIVO: PCR: PLAQUETAS:

CH WBC: VSG: LCR:

UROCULTIVO: OTROS CULTIVOS:

OTROS:

TRATAMIENTO RECIBIDO (A/B, DURACIÓN Y DOSIS):

**PRESUPUESTO
PROYECTO DE GRADO**

CAMPOS GENERALES DE FINANCIACION DEL PROYECTO

RUBROS	TOTAL		
PERSONAL	600.000		
SOFTWARE	700.000		
MATERIALES Y EQUIPO	6.350.000		
MATERIAL BIBLIOGRÁFICO	300.000		
MANTENIMIENTO	150.000		
MATERIALES Y SUMINISTRO DE PAPELERIA	314.000		
PUBLICACIONES Y PATENTES	500.000		
TOTAL	8.914.000		
PERSONAL			
LINETH BARRERA	200.000		
ALVARO LOZANO	200.000		
CRISTHIAN RODRIGUEZ	200.000		
SOFTWARE			
EPI INFO		FREEWARE	
MICROSOFT OFFICE 2007		700.000	
MATERIALES Y EQUIPO			
SONY VAIO VGN FE880E LAPTOP	3.800.000		
PC HP PAVILLION LAPTOP	2.500.000		
INTERNET	50.000		
MATERIAL BIBLIOGRAFICO			
PEDIATRIA DE NELSON	300.000		
PUBMED	BASE	DE	DATOS
GRATUITA			
MEDLINE	BASE	DE	DATOS
GRATUITA			
NEJM	BASE	DE	DATOS
GRATUITA			
JOURNAL OF PERINATHOLOGY	BASE	DE	DATOS
GRATUITA			
LANCET	BASE	DE	DATOS
GRATUITA			
MANTENIMIENTO			
EQUIPOS	150.000		

MATERIALES Y SUMINISTRO DE PAPELERIA

RESMA DE PAPEL BOND	14.000
CARTUCHO IMPRESORA HP	80.000
FOTOCOPIAS	50.000
LAPICEROS	10.000
MEMORIA KINGSTONG 2GB	80.000
MEMORIA MARKVISION 2GB	80.000
PUBLICACION Y PATENTES	500.000

Neiva, 08 de octubre de 2007

Señor
HERNAN VEGA CASTRO
Jefe de Desarrollo Institucional

Cordial saludo

La presente es para solicitarle se sirvan facilitar los números de historias clínicas de los pacientes con Diagnostico de Sepsis Neonatal Temprana cuyo código es CIE 10: P.36.0, P.36.1 P.36.2, P.36.3, P.36.4, P.36.5, P.36.8 y P.36.9 del periodo comprendido entre 1 de enero de 2007 a 1 de junio de 2007.

Agradeciendo de antemano su colaboración

CRISTHIAN MARCELO RODRIGUEZ DAGUA
Estudiante de Medicina X semestre
COD. 2003100018