



Características de la sepsis neonatal en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de atención privada

Margarito Marín-Romero,¹ José Iglesias-Leboreiro,²
Isabel Bernárdez-Zapata,³ Mario Enrique Rendón-Macías^{4,*}

¹ Facultad Mexicana de Medicina, División de Postgrado, Universidad La Salle, Ciudad de México; ² División de Pediatría, Hospital Español de México, Ciudad de México; ³ Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Español de México, Ciudad de México; ⁴ Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

RESUMEN

La sepsis neonatal tiene una tasa de muertes alta. Evaluar las características de su presentación clínica permite establecer medidas de control. **Objetivos:** Describir el panorama de eventos de sepsis en una terapia neonatal, con respecto a su clasificación, temprana o tardía, y a los agentes causales. Analizar el comportamiento de la infección según el grado de madurez de los neonatos. **Material y métodos:** La información de todos los eventos de sepsis registrados en una UCIN de atención privada durante siete años fue recuperada de expedientes clínicos y se analizó. Se definió sepsis de acuerdo con los criterios de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de los EUA, y se revisaron los resultados de aislamientos de agentes patógenos. **Resultados:** Se identificaron 712 episodios de sepsis neonatal, de los cuales 650 (91.3%) correspondieron a sepsis temprana y 62 (8.7%) a sepsis tardía. Se obtuvieron 31 aislamientos de agentes patógenos, 12 (1.8%) entre los 650 casos de sepsis temprana y 19 (30.6%) de los 62 neonatos con sepsis tardía ($p < 0.001$). Esta proporción varió según la edad gestacional, siendo siempre más frecuente el aislamiento en sepsis tardía. Se aislaron bacterias Gram-positivas en 23 neonatos sépticos, Gram-negativas en 5 casos y hongos en 3 neonatos.

ABSTRACT

Neonatal sepsis has a high death rate. Evaluate the characteristics of its clinical presentation allows to establish control measures. **Objectives:** To describe the panorama of sepsis events in a neonatal therapy unit, with regard to their classification, early or late, and causal agents. Analyze the behavior of infection according to the newborns degree of maturity. **Material and methods:** We recovered data from clinical records of all the events of sepsis in a private care NICU during seven years and we analyzed them. For this study, we defined sepsis according to the criteria of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in the United States, and reviewed the results of isolates of pathogens. **Results:** A total 712 episodes of neonatal sepsis were identified, 650 (91.3%) corresponded to early sepsis and 62 (8.7%) to late sepsis. There were 31 isolates of pathogens, 12 (1.8%) among the 650 cases of early sepsis and 19 (30.6%) of the 62 neonates with late sepsis ($p < 0.001$). This proportion varied according to the gestational age, being always more frequent the positive cultures in late sepsis. Gram-positive bacteria were obtained in 23 septic neonates, Gram-negative in five cases and fungi were isolated in three newborn infants. **Conclusions:** In this study,

* Correspondencia: MERM, drmariorendon@gmail.com

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no tienen.

Citar como: Marín-Romero M, Iglesias-Leboreiro J, Bernárdez-Zapata I, Rendón-Macías ME. Características de la sepsis neonatal en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de atención privada. Rev Mex Pediatr 2015; 82(3):93-97

[Characteristics of neonatal sepsis in a Neonatal Intensive Care Unit of private care]

Financiamiento: No tuvo financiamiento público ni privado.

INTRODUCCIÓN

La sepsis neonatal sigue siendo un problema importante en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), por su alta letalidad, la cual puede llegar a superar 30% en recién nacidos (RN) con peso menor a 1,500 g.¹ En países desarrollados se estima una tasa de incidencia de 1 a 3 casos por cada mil nacidos

Conclusiones: Se observó una mayor frecuencia de sepsis temprana, con pocos aislamientos de agentes infecciosos. La probabilidad de cultivos positivos fue mayor en sepsis tardía y sobre todo en prematuros más extremos.

Palabras clave: Sepsis neonatal, sepsis temprana, sepsis tardía, UCIN privada.

we observed an increased frequency of early sepsis, with few isolates of infectious agents. The likelihood of positive cultures was higher in late sepsis and in extremely premature septic neonates.

Key words: Neonatal sepsis, early sepsis, late sepsis, private NICU.

vivos.^{2,3} En cambio, aun a pesar de los pocos estudios informados, en México la tasa es de 4 a 15.4 por cada mil nacidos vivos.^{4,5}

Según el momento de inicio, la sepsis neonatal se ha clasificado en formas temprana y tardía; la primera cuando acontece dentro de las primeras 72 horas de nacimiento,¹ y se asocia a infecciones verticales maternas o adquiridas durante el nacimiento. La segunda se asocia con agentes infecciosos intrahospitalarios y se relaciona con el uso de líneas vasculares, ventilación asistida, procedimientos quirúrgicos y tratamientos antimicrobianos previos, entre otros factores.^{1,4}

En la sepsis temprana, *Streptococcus* del Grupo B es el principal agente causal en países desarrollados, seguido de *Escherichia coli*. En México la frecuencia del primero es muy baja y es más común aislar *Staphylococcus* o enterobacterias.^{4,5} En la sepsis tardía, *Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa-negativos, seguidos de enterobacterias, son los agentes más frecuentemente aislados.^{3,6,7}

Es fundamental informar sobre el comportamiento de la sepsis neonatal y su etiología prevalente para poder mejorar la calidad de la atención perinatal. Por ello, en este estudio se informa de los casos de sepsis neonatal registrados durante un periodo de siete años en la UCIN de un hospital privado con atención de embarazos de bajo y de alto riesgo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, con base en el registro electrónico de los diagnósticos de egreso del Hospital Español de la Ciudad de México entre los años 2007 y 2013. Los criterios de inclusión fueron: diagnóstico de sepsis en cualquier momento de la hospitalización en la UCIN y sólo se incluyeron a pacientes nacidos en este hospital. En cada expediente se confirmó la presencia de cuando menos un evento de sepsis, de acuerdo con los criterios de los CDC.⁸ Los eventos de sepsis fueron clasificados como sepsis temprana o tardía según hayan iniciado antes o después de los siete días de vida extrauterina.¹

En cada evento de sepsis se buscó información sobre los hemocultivos tomados con fines de aislamiento antes del inicio de un esquema antimicrobiano. Se consideró como positivo a la presencia de cuando menos un agente aislado. Las muestras para hemocultivo fueron procesadas a través del instrumento BACTEC, con siembras en medios de gelosa sangre y McConkey, o resiembras en medios especiales, según los microbios aislados. La edad gestacional se registró en semanas (SEG) al nacimiento y se formaron subgrupos: ≤ 29 , 30 a 33, 34 a 36 y ≥ 37 SEG o más.

Análisis estadístico. Se obtuvieron frecuencias simples y porcentuales de sepsis temprana y tardía por subgrupos de edad gestacional, así como frecuencias de aislamientos. Para determinar diferencias estadísticas se utilizó la prueba de χ^2 . Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 20 y se consideró un nivel de significancia estadística de p menor de 0.05.

RESULTADOS

En total, se documentaron 712 episodios de sepsis. La mayoría de ellos, 650 (91.3%) fueron considerados como sepsis temprana y sólo 62 (8.7%) como sepsis tardía. La distribución de los grupos según su edad gestacional fue muy variada (*Figura 1*), por lo que se analizó la proporción de sepsis temprana y tardía por subgrupos. En el *cuadro 1* se muestra que la proporción de sepsis temprana fue mayor en relación directa con la edad gestacional, alcanzando 94.7% en los RN a término y 80.5% en los RN de pretérmino más extremos (23 a 29 SEG). Esta tendencia fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$). De igual manera, la proporción de sepsis tardía fue más frecuente en este subgrupo de menor edad gestacional.

La frecuencia de hemocultivos positivos fue de 4.3% (31/712), siendo mayor la probabilidad de aislamientos en los 19/62 casos de sepsis tardía (30.6%), contra los 12/650 casos de sepsis temprana (1.8%), con diferencia significativa ($p < 0.001$) que fue más evidente en el subgrupo de 30 a 33 SEG con 1/172 versus 9/20, $p < 0.001$; seguido del subgrupo de 35 a 36 SEG con 2/238 versus

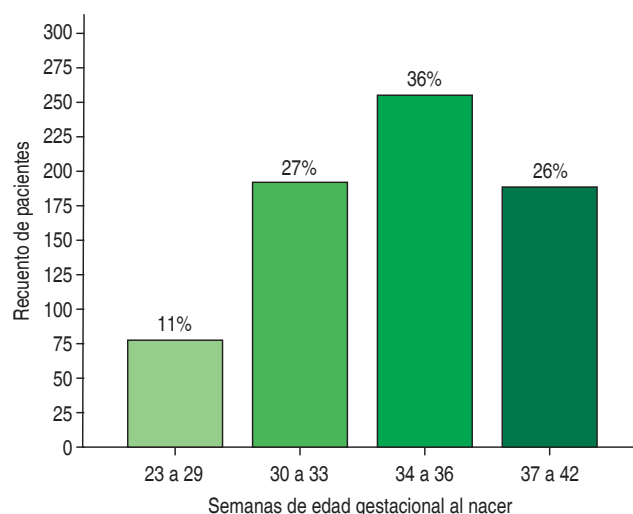


Figura 1. Distribución de casos por subgrupos de edad gestacional.

Edad gestacional		Sepsis temprana		Sepsis tardía	
Semanas	n	n	%	n	%
23 a 29	77	62	80.5	15	19.5
30 a 33	192	172	89.6	20	10.4
34 a 36	255	238	93.3	17	6.7
37 a 42	188	178	94.7	10	5.3
Total	712	650	91.3	62	8.7

χ^2 lineal por lineal 13.4, 1 gL; $p < 0.001$

3/17, $p < 0.001$; y de los RN a término con 6/178 versus 3/10, $p = 0.001$. El subgrupo con menor diferencia en aislamientos según el tiempo de inicio de la sepsis fue el de RN de pretérmino extremos con 3/62 versus 4/15, $p = 0.03$ (*Cuadro 2*).

La mayoría de los agentes patógenos aislados fueron bacterias Gram-positivas 23/31 (74.1%), seguidas de Gram-negativas 5/31 (16.1%) y hongos 3/31 (9.6%). De las primeras predominaron *Staphylococcus sp.*, y de las segundas las enterobacterias (*Cuadro 3*). Por el escaso número de aislamientos no fue posible establecer alguna diferencia por edades gestacionales, aunque se observó una tendencia de más infecciones por bacterias Gram-negativas y por hongos en los más prematuros.

Aislamiento	Sepsis temprana		Sepsis tardía	
	n	%	n	%
Positivo	31	1.8	19	30.6
Negativo	681	98.2	43	69.4
Total	712	91.3	62	8.7

χ^2 lineal por lineal 112.5, 1 gL; $p < 0.001$

Edad gestacional		Con aislamiento		Sin aislamiento	
Semanas	n	n	%	n	%
23 a 29	77	7	9.1	70	90.9
30 a 33	192	10	5.2	182	94.8
34 a 36	255	5	2.0	250	98.0
37 a 42	188	9	4.8	179	95.2
Total	712	31	4.4	681	95.6

χ^2 lineal por lineal 2.4, 1 gL; $p = 0.12$, χ^2 de Pearson 8.07, 3 gL; $p = 0.044$

DISCUSIÓN

Uno de los principales problemas clínicos en la sepsis neonatal es la dificultad para establecer cuándo realmente está presente.^{9,10} Tal como se ha informado en estudios previos,³ en la UCIN del Hospital Español se tiene una alta frecuencia de RN con datos clínicos sugestivos de sepsis, con signos de respuesta inflamatoria sistémica, sin confirmación microbiológica por aislamiento. Los hemocultivos positivos sólo se obtuvieron en 1.8% de los casos tempranos y 4.3% de los tardíos. Por lo tanto, es difícil establecer si la incidencia en este hospital se acerca más a lo observado en un país desarrollado o uno en vías de desarrollo.^{1,4,5} Lo que sí fue claro es el mayor aislamiento en los casos tardíos, asociados a agentes patógenos intrahospitalarios y con una mayor posibilidad de recuperación en los neonatos más prematuros. En un futuro, nuevas técnicas moleculares permitirán una

Cuadro 4. Agente patógeno aislado en sepsis temprana o tardía por edades gestacionales.

Edad gestacional		Sepsis temprana		Sepsis tardía	
Semanas	n	Aislamiento	n	Aislamiento	n
23 a 29	7	<i>Klebsiella oxytoca</i> ^b	1	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ^a	3
		<i>Escherichia coli</i> ^b	1	<i>Candida parapsilosis</i> ^c	1
		<i>Candida parapsilosis</i> ^c	1		
30 a 33	10	<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ^a	1	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ^a	5
				<i>Staphylococcus hominis</i> ^a	1
				<i>Enterococcus faecalis</i> ^a	1
				<i>Enterococcus faecium</i> ^a	1
				<i>Candida parapsilosis</i> ^c	1
34 a 36	5	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ^a	1	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ^a	2
		<i>Staphylococcus warneri</i> ^a	1	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ^b	1
37 a 42	9	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ^a	3	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ^a	1
		<i>Streptococcus agalactiae</i> B ^a	2	<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ^a	1
		<i>Enterobacter aerogenes</i> ^b	1	<i>Klebsiella oxytoca</i> ^b	1
Total	31		12		19

a: Gram-positivas, n = 23; b: Gram-negativas, n = 5; c: hongos, n = 3.

mejor recuperación de los agentes causales y, con ello, una mejor definición de los casos.¹¹

Un hallazgo claro fue la menor recuperación de agentes en la sepsis temprana y la confirmación de un solo caso de infección por *Streptococcus agalactiae*, el cual se aisló de un RN a término con sepsis temprana, contrario a lo que se reporta en otros países como España, donde los estreptococos del Grupo B son comunes en sepsis tardías.¹² El antecedente de ruptura prematura de membranas fue constante, situación que se asocia con un riesgo de sepsis neonatal 3.4 veces mayor en diversos estudios.⁴

Los casos de sepsis tardías también fueron más frecuentes en neonatos prematuros de este estudio. En todos ellos hubo antecedentes de hospitalización por más de dos semanas y la necesidad de usar líneas vasculares, con frecuencia alta de aislamiento (30%), tal como se espera en hospitales con un buen laboratorio de diagnóstico de microbiología.^{1,13} En este hospital se sigue considerando el uso de vancomicina solamente en los casos con alta sospecha de resistencia antibacteriana¹⁴ y se limita el espectro de los esquemas, los cuales sólo se modifican ante la mala evolución clínica y el informe de resistencia en un aislamiento del paciente. También se procura acortar los tiempos de tratamiento con antimicrobianos a los días necesarios para cada paciente.¹⁵

Debido a la naturaleza de este estudio no fue posible establecer las tasas de incidencia de sepsis neonatal, pero sí se pudo determinar que los agentes patógenos aislados no mostraron variaciones asociadas con brotes epidémicos. La estricta vigilancia del lavado de manos, la atención individualizada de los pacientes (una enfermera por neonato), así como la vigilancia continua y conjunta con el Servicio de Infectología, han permitido controlar eficientemente los riesgos de brotes. Por ello, el esquema empírico inicial de antimicrobianos no ha cambiado y para sepsis neonatal temprana se inicia con gentamicina y ampicilina^{1,6} y en la tardía con una cefalosporina (cefotaxima) y amikacina.¹⁶

CONCLUSIONES

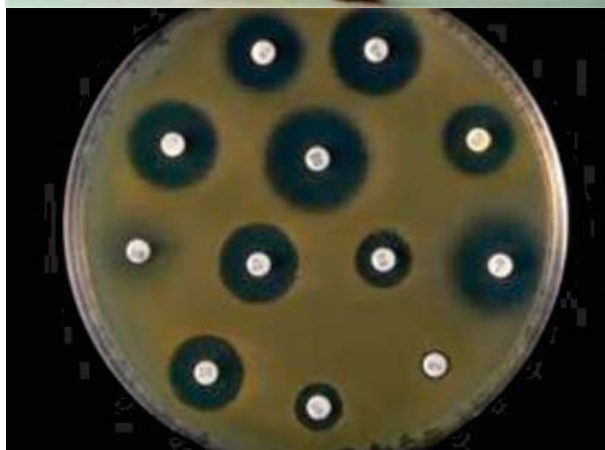
La frecuencia de aislamientos en este estudio fue baja, más aún en las formas de sepsis neonatal temprana. Los agentes patógenos más frecuentes en los casos de sepsis temprana fueron *Staphylococcus sp.* y algunas enterobacterias, mientras que en los casos de sepsis tardía se aislaron con mayor frecuencia *Staphylococcus coagulasa-negativos*. La mayor frecuencia de aislamientos se observó en los neonatos más prematuros.

REFERENCIAS

1. Camacho-González A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin North Am*. 2013; 60(2):367-389.
2. Shane AL, Stoll BJ. Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes. *J Infect*. 2014; 68 Suppl 1: S24-S32.
3. Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. *Virulence*. 2014; 5(1): 170-178.
4. Leal YA, Álvarez-Nemegyei J, Velázquez JR, Rosado-Quiab U, Diego-Rodríguez N, Paz-Baeza E et al. Risk factors and prognosis for neonatal sepsis in southeastern Mexico: analysis of a four-year historic cohort follow-up. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012; 12: 48.
5. Rodríguez-Weber MA, López-Candiani C, Arredondo-García JL, Gutiérrez-Castrellón P, Sánchez-Arriaga F. Neonatal sepsis morbidity and mortality in a tertiary care hospital. *Salud Pública Méx*. 2003; 45(2): 90-95.
6. Du Pont-Thibodeau G, Joyal JS, Lacroix J. Management of neonatal sepsis in term newborns. *F1000Prime Rep* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2015 Apr 6]; 6: 67. Available from: <http://f1000.com/prime/reports/m/6/67>
7. Seale AC, Blencowe H, Zaidi A, Ganatra H, Syed S, Engmann C et al. Neonatal severe bacterial infection impairment estimates in South Asia, sub-Saharan Africa, and Latin America for 2010. *Pediatr Res*. 2013; 74 Suppl 1: 73-85.
8. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6(1): 2-8.
9. Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, Bizzarro MJ, Saiman L, Polin RA. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2014; 15(6): 523-528.
10. Zea-Vera A, Ochoa TJ. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. *J Trop Pediatr*. 2015; 61(1): 1-13.
11. Machado JR, Soave DF, da Silva MV, de Menezes LB, Etcheberry RM, Monteiro ML et al. Neonatal sepsis and inflammatory mediators. *Mediators Inflamm*. 2014; 2014: 269681.
12. Juncosa-Morros T, Guardiola-Llobet C, Bosch-Mestres J, Dopico-Ponte E, Sanfeliu-Sala I, Sierra-Soler M et al. La infección neonatal tardía por *Streptococcus agalactiae* en el área de Barcelona (1996-2010). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014; 32(9): 574-578.
13. Dolapo O, Dhanireddy R, Talati AJ. Trends of *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in a Neonatal Intensive Care Unit from 2000-2009. *BMC Pediatr*. 2014; 14: 121.
14. Tzialla C, Borghesi A, Pozzi M, Stronati M. Neonatal infections due to multi-resistant strains: Epidemiology, current treatment, emerging therapeutic approaches and prevention. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2015 Mar [cited 2015 Apr 6]. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009898115001229>
15. van den Anker JN. How to optimize the evaluation and use of antibiotics in neonates. *Early Hum Dev*. 2014; 90 Suppl 1: S10-S12.
16. Cotten CM. Antibiotic stewardship: reassessment of guidelines for management of neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 2015; 42(1): 195-206.



Cultivo bacteriano en placa.



Antibiograma.