



Características clínicas y patrones de resistencia antimicrobiana en pacientes con sepsis  
neonatal temprana: serie de casos

Autor:

Cecilia Isabel Aguirre Zambrano

Juan David Guecha Quintero

Trabajo presentado como requisito para optar por el  
título de Especialista en Pediatría

Bogotá - Colombia

2020

Características clínicas y patrones de resistencia antimicrobiana en pacientes con sepsis  
neonatal temprana: serie de casos

Autor

Cecilia Isabel Aguirre Zambrano

Juan David Guecha Quintero

Tutores

Dra. Adriana Fajardo

Dra. Ana Maria Pedraza

Facultad de ciencias de la salud

Pediatría

Universidad del Rosario

Bogotá – Colombia

2020

## **Identificación del proyecto**

Institución académica:

Universidad del Rosario

Dependencia:

Departamento de Pediatría

Título de la investigación:

Características clínicas y patrones de resistencia antimicrobiana en pacientes con sepsis neonatal temprana: serie de casos

Instituciones participantes:

Hospital Universitario Mayor de Mederi

Tipo de investigación:

Serie de casos

Investigador principal:

Cecilia Isabel Aguirre Zambrano

Juan David Guecha Quintero

Investigadores asociados:

Asesor clínico o temático:

Dra Adriana Fajardo

Asesor metodológico:

Dra Ana Maria Pedraza

# 1 Contenido

<b>1. Introducción</b>	8
1.1. <i>Planteamiento del problema</i>	8
1.2. <i>Justificación</i>	8
<b>2. Marco Teórico</b>	9
<b>3. Pregunta de investigación</b>	15
<b>4. Objetivos</b>	15
4.1 <i>Objetivo general</i>	15
4.2 <i>Objetivos específicos</i>	15
<b>5 Metodología</b>	15
5.1 <i>Tipo y diseño de estudio</i>	15
5.2 <i>Población y muestra</i>	15
5.3 <i>Criterios de inclusión y exclusión</i>	16
5.3.1 <i>Criterios de inclusión:</i>	16
5.3.2 <i>Criterios de exclusión</i>	16
5.4 <i>Tamaño de muestra</i>	16
5.5 <i>Muestreo</i>	16
5.6 <i>Definición y operacionalización de variables</i>	16
5.6.1 <i>Operacionalización de variables</i>	16
5.7 <i>Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos</i>	21
5.8 <i>Plan análisis de datos</i>	21
5.9 <i>Alcances y límites de la investigación</i>	21
5.9.3 <i>Impacto esperado a partir del uso de los resultados</i>	22
<b>6 Aspectos éticos</b>	22
<b>6.1. Equipo de investigación</b>	22
6.2	22
6.2.4. <i>Uso de datos personales</i>	23
<b>6.3. Riesgos y Beneficios</b>	23
Es un estudio sin riesgo/ no intervención	23
6.4 <i>Titularidad de la información</i>	23
<b>7. Administración del proyecto</b>	24

<b>7.1.</b>	<i>Presupuesto</i> .....	24
7.2.	<i>Cronograma</i> .....	24
<b>8.</b>	<b>Resultados</b> .....	25
<b>9.</b>	<b>Discusión</b> .....	30
<b>10.</b>	<b>Conclusiones</b> .....	33
<b>11.</b>	<b>Referencias</b> .....	34

## **Resumen**

**Introducción:** La sepsis neonatal temprana es un estado clínico caracterizado por la presencia y proliferación de bacterias, hongos o virus en el torrente sanguíneo del recién nacido con manifestaciones en las primeras 72 horas de vida. Presenta una alta tasa de mortalidad y se asocia a un gran número de complicaciones a corto y largo plazo. Lo anterior la clasifica como un problema de salud pública que requiere de esfuerzos gubernamentales que permitan el acceso a una atención temprana, con el reconocimiento de signos y síntomas integrados en algoritmos diagnósticos que finalmente lleven a un impacto en el desenlace clínico. Existe poca información sobre las características en especial paraclínicas, de esta condición en la población colombiana, por lo cual es importante para un abordaje adecuado el conocimiento de ellas.

**Objetivo:** Analizar una serie de casos de recién nacidos con sospecha o diagnóstico confirmado de sepsis temprana en una unidad de cuidado intensivo.

**Resultados:** El análisis demográfico del estudio mostró una mayor tasa de diagnóstico en pretérminos comparado con la población a término. Hubo mayor incumplimiento de las normas del Ministerio por tiempo prolongado de antibiótico que por inicio tardío o no administración. La mayoría de los hemogramas tenían algún tipo de alteración, sin embargo, el porcentaje de hemocultivos positivos como prueba diagnóstica definitiva fue bajo lo cual debe relacionarse con posibilidad de sobre diagnóstico.

**Conclusiones:** Las características clínicas y paraclínicas de los pacientes en este estudio no se alejan de la literatura actual, es importante destacar que, a pesar de las directrices gubernamentales en duración y retiro de esquemas antibióticos, el estudio muestra que en un alto porcentaje de pacientes la indicación de retiro de antibiótico se ve comprometida por factores de riesgo y situaciones específicas de los pacientes que no son contemplados en la guía de práctica clínica.

## **Abstract**

**Introduction:** Early neonatal sepsis is a clinical state characterized by the presence and proliferation of bacteria, fungi, or viruses in the bloodstream of the newborn with manifestations in the first 72 hours of life. It has a high mortality rate and is associated with many short and long-term complications. The foregoing classifies it as a public health problem that requires government efforts that allow access to early care, with the recognition of signs and symptoms integrated into diagnostic algorithms that ultimately have an impact on the clinical outcome. There is little information on the characteristics, especially paraclinical, of this condition in the Colombian population, which is why it is important for an adequate approach to know them.

**Purpose:** To analyze a series of newborns with a suspected or confirmed diagnosis of early sepsis in an intensive care unit.

**Results:** The demographic analysis of the study showed a higher rate of diagnosis in preterm compared to the term population. There was greater non-compliance with the Ministry's regulations due to prolonged antibiotic time than due to late initiation or non-administration. Most of the blood counts had some type of alteration, however, the percentage of positive blood cultures as a definitive diagnostic test was low, which must be related to the possibility of over diagnosis.

**Conclusions:** The clinical and paraclinical characteristics of the patients in this study are not move away from the current literature, it is important to emphasize that, despite the guideline's government in duration and withdrawal of antibiotic regimens, the study shows that in a high percentage of patients, the indication for antibiotic withdrawal is compromised by risk factors and specific situations of the patients that are not considered in the clinical practice guide.

## **1. Introducción**

### *1.1. Planteamiento del problema*

La sepsis neonatal, considerada como una de las patologías más frecuentes en las unidades de cuidado neonatal, responsable de tasas altas de morbilidad y de estancia en unidad de cuidado intensivo neonatal, requiere actualización e interés desde lo profesional e individual pasando por la comunidad académica y finalmente como un tema de interés gubernamental a ser considerado de forma prioritaria dentro de los planes de desarrollo de cada comunidad.

En Colombia, en datos del año 2014, se registraron 7.24 muertes por cada 1000 nacidos vivos, mostrando una mayor incidencia en regiones del territorio nacional como san Andrés y Providencia, Vichada y Chocó; regiones que históricamente han presentado problemas de salud pública (1). Sin embargo, dichas cifras, han disminuido en la actualidad, debido al mejor cumplimiento de políticas relacionadas con el control prenatal completo, incluyendo detección de SBHB y profilaxis antibiótica intraparto (2).

Aunque estas medidas, desde la salud pública, impactan positivamente en la mortalidad y diagnóstico de sepsis neonatal la problemática de la resistencia antibiótica es transversal a la atención en salud. Es imperativo conocer las frecuencias de aislamientos positivos en hemocultivos realizados a neonatos con sospecha o diagnóstico de sepsis neonatal y los patrones de resistencia de estos, para orientar los tratamientos y antibióticos dirigidos a la población con esta condición específica, apoyando los cambios de conducta clínica por parte de los expertos (3).

### *1.2. Justificación*

La guía de práctica clínica colombiana en sepsis neonatal realizada en el año 2013, requiere de una revisión continua y un análisis de su aplicación a lo largo del territorio nacional, es evidente la necesidad de generar datos en torno a la caracterización de la población neonatal con diagnóstico de sepsis temprana.

El temprano conocimiento de los hallazgos clínicos, paraclínicos y sus derivados microbiológicos, permite a los profesionales de la salud el tratamiento empírico de los neonatos, garantizando una atención óptima y dirigida a las necesidades del paciente en el contexto epidemiológico de la UCIN.

De la misma manera, conocer el estado actual del tratamiento, su duración, el tiempo de estancia hospitalaria y algunas variables maternas, ofrecen al personal de salud una fuente de prevención de factores de riesgo que pueden mejorar los desenlaces de salud de la población en estudio.

Estas premisas justifican la realización de un estudio descriptivo de una cohorte de neonatos en la UCIN del Hospital Universitario Mayor de Méderi durante el año 2020

## **2. Marco Teórico**

### **Definición:**

De acuerdo con la Guía colombiana “la sepsis neonatal es un síndrome clínico caracterizado por un conjunto de signos y síntomas de infección, asociados o no a enfermedad sistémica (bacteriemia)” el cual, podrá ser clasificado teniendo en cuenta el tiempo de la aparición de los síntomas, y así se denominará temprana si la sintomatología se presenta en las primeras 72 horas y más allá de este tiempo puede ser clasificado como tardía. Dicho tiempo, puede variar según literatura revisada (4). A nivel mundial, la sepsis es una condición de alta morbimortalidad, siendo responsable de aproximadamente 30-50% de las muertes neonatales totales. Su incidencia en general, varía de 1-5 casos por cada 1000 nacidos vivos, y en cuanto a la presentación temprana se acerca a 0.9 casos por cada 1000 nacidos vivos; valor que aumenta a medida que disminuye la edad gestacional (2).

El concepto de sepsis neonatal es aún controversial. Se identifica como uno de sus problemas, la ausencia de un consenso de definición, es así como en la literatura se encuentran definiciones aproximadas que hablan de las características clínicas del cuadro, como la siguiente descrita por Shane: “la sepsis neonatal corresponde a una condición sistémica de origen bacteriano, viral o fúngico que genera cambios hemodinámicos y otras manifestaciones clínicas que resultan en una elevada morbilidad y mortalidad” (5), esta definición incluye el aislamiento de un patógeno de un medio estéril dentro del que se incluyen la sangre y el líquido cefalorraquídeo, sin embargo considerando la presencia de un evento inflamatorio, se han incluido dentro de la definición la presencia de signos clínicos y hallazgos paraclínicos que se relacionan con una respuesta inflamatoria sistémica (5).

Al realizar una correlación entre el diagnóstico clínico de sepsis neonatal y el resultado positivo en aislamiento microbiológico en algunas series la correlación con un hemocultivo positivo alcanza únicamente el 8.9 % (6). Esta baja sensibilidad presenta una limitante

adicional, el hecho de aislar una bacteria no garantiza la presencia de infección por la misma y en el sentido inverso el no aislamiento microbiológico no descarta la presencia de sepsis (7).

### **Epidemiología:**

La epidemiología en la sepsis neonatal debe revisarse en base a las consideraciones previamente mencionadas, en la ausencia de una definición única de sepsis que englobe y permita unificar la información de los estudios estadísticos. El periodo neonatal es considerado uno de los momentos críticos en el ciclo vital de cualquier ser humano, es por esto por lo que, de acuerdo con la OMS, las muertes de recién nacidos representan el 45% de las muertes de niños menores de cinco años a nivel mundial, lo que resulta en la pérdida de 2,7 millones de vidas cada año. La principal causa es la prematuridad seguido de las complicaciones durante el parto y en tercer lugar infecciones severas, considerándose así, un tema de especial importancia ya que se considera que el 75 % de estas muertes pueden ser evitadas con adecuada atención perinatal (8). La incidencia de sepsis neonatal varía de acuerdo a la definición utilizada por cada estudio y la variable tomada, en general se identifica una tasa de 1-4 (9) a 1-8 (10) por cada 1.000 nacidos vivos. La tasa de sepsis neonatal temprana definida con la presencia de un hemocultivo positivo se ha representado como 0.98 por cada 1000 nacidos vivos (9), con algunas diferencias considerando los grupos de recién nacidos a término con una tasa de 0.5 por cada 1000 en tanto los recién nacidos pre término tienen una tasa mayor de 1 por cada 1000 nacidos vivos (11).

Al realizar un barrido epidemiológico local, Colombia se presenta como un territorio de riesgo para la mortalidad perinatal, es así como la semana epidemiológica 35 de 2019, se notificaron 6169 casos de muerte perinatal y neonatal tardía (12). Logrando así obtener una razón preliminar nacional de mortalidad perinatal y neonatal tardía de 14,8 muertes por cada 1000 nacidos vivos. Dentro del territorio nacional los 5 departamentos con razones más altas son Vichada (40,3), Chocó (30,9), Buenaventura (29,9), La Guajira (24,5) y Vaupés (24,0) (12).

Dentro de las causas de muerte neonatal, la sepsis temprana se ubica en segundo lugar con una 27,2% (1.678), precedida por la mortalidad fetal ante parto 48,6 % (3000), (13) considerándose uno de los principales problemas de salud pública con mayor relevancia en el mundo, en especial en países en desarrollo, puesto que son el reflejo de las condiciones sociodemográficas del país y están ubicados dentro de los índices de esperanza (14).

### **Factores de riesgo:**

La epidemiología en nuestro país también permite la identificación de factores de riesgo marcados relacionados con la literatura universal, es así como en un estudio retrospectivo realizado entre 2012-2015 en un hospital de IV nivel de la ciudad de Cali, se encontró que los principales factores de riesgo asociados a sepsis temprana fueron ruptura prematura de

membranas (RPM) mayor a 18 horas y corioamnionitis materna asociada a un pobre control prenatal (3).

Teniendo en cuenta que el diagnóstico clínico es considerado un reto, la presencia de factores de riesgo facilitan la aproximación diagnóstica, dentro de los más destacados está la prematuridad o bajo peso al nacer, en el contexto de inmadurez inmunológica, es así como para los recién nacidos pre-término entre semana 22-24 se registran el 54% de casos, nacidos entre semana 25-28 el 30%, entre 29-33 el 12% y finalmente mayores de 37 semanas, el 3%(9).

La literatura y la evidencia le han dado prioridad al peso al nacer como uno de los principales factores de riesgo para su desarrollo, identificando en este caso una relación indirectamente proporcional de la tasa de sepsis neonatal comparada con la edad gestacional comprobándose una tasa de 10.96, 1.38 y 0.57 por cada 1000 nacidos vivos en los grupos definidos de bajo peso entre los 401-1500 g, 1501-2500 g y mayor a 2500 gramos respectivamente (9).

### **Clasificación:**

La sepsis neonatal se ha clasificado históricamente en sepsis neonatal temprana y sepsis neonatal tardía, la sepsis neonatal temprana se define como la presencia de signos clínicos y hallazgos paraclínicos que sugieren la presencia de infección en el neonato durante las primeras 72 horas de vida, algunos autores extienden el criterio de definición de tiempo hasta el día 7, en especial relación a los factores de riesgo o a la transmisión vertical en el momento del parto, la sepsis neonatal tardía corresponde al periodo del posparto más allá de las 72 horas y de acuerdo a la bibliografía hasta después de los 7 días (9).

Esta diferenciación entre los 2 tipos de sepsis se da por la presencia de diferencias en los mecanismos fisiopatológicos y la microbiología existente, así como de los factores de riesgo relacionados.

Como se mencionó previamente en la sepsis neonatal temprana se encuentra un mecanismo de transmisión vertical mostrando así un cuadro infeccioso que puede iniciar en el periodo intraparto o justo después del nacimiento, la infección puede seguir una ruta ascendente o presentarse al contacto del neonato con el canal de parto colonizado, siendo el principal factor de riesgo la colonización del periné materno (14).

De la misma forma en que el conocimiento en cuanto a abordajes y tratamiento en las unidades de cuidado neonatal ha presentado una constante evolución, también ha aumentado la sobrevivencia de los recién nacidos prematuros y en consecuencia mayor incidencia en comorbilidades asociadas como sepsis y de ahí la necesidad de reconocimiento temprano de signos para instaurar un tratamiento oportuno.

### **Etiología:**

La etiología más común de sepsis neonatal temprana es bacteriana, seguida de viral y fúngica. Dentro de las bacterianas, el *S. Agalactiae* es el principal patógeno junto a *E. Coli*. En estadísticas estadounidenses, de 389 recién nacidos con sepsis temprana, 43% se aisló GBS y 29% *E. Coli* (9).

La microbiología existente en la sepsis neonatal temprana tiene una relación específica con el mecanismo de infección mencionado previamente mostrando así una distribución particular en la que las infecciones del *Streptococcus* del grupo B (SGB) ocupan el primer lugar en incidencia en tanto las infecciones por *E. Coli* con tasas de 0.25 y 0.18 por cada 1000 nacidos vivos respectivamente (15).

La importancia del *Streptococcus* del grupo B radica en el porcentaje de infección atribuido que varía con respecto a los países en vía de desarrollo y los países desarrollados, mostrando incidencias de 0.53% en África 0.5 % en América y un descenso para Europa con una incidencia de 0.43%, estas diferencias son notorias en la mortalidad relacionada mostrando con respecto al SGB una mortalidad de 12.6 % en países en vías de desarrollo comparada con el 4.6 % en países desarrollados (14). Dentro de las estrategias de descenso de morbilidad y mortalidad en relación a la infección por SGB se da la recomendación de un proceso de tamización a la semana 35-37 con inicio de manejo antibiótico con penicilina como primera línea de manejo generando según estimaciones un descenso en la frecuencia de hasta el 80 % en la infección por SGB, otra de las estrategias descritas corresponde a la vacunación sistemática de las maternas con el fin de prevenir la infección (14).

La *E. coli* es un patógeno que usualmente coloniza el tracto urogenital y que como se mencionó previamente corresponde al segundo patógeno en frecuencia, de especial importancia en los recién nacidos con muy bajo peso al nacer, tiene una estructura antigénica compleja y algunos serotipos con mayor tasa de infección, severidad y mortalidad, algunos factores de virulencia también se relacionan con la presencia de resistencia al manejo con ampicilina (14). Así mismo, se describen otros agentes etiológicos como *Listeria*, *Klebsiella*, *Streptococcus epidermidis* y *Cándida*, cuyo riesgo de infección esta derivado del paso por el canal de parto, el uso de catéteres o como evolución de microorganismos comensales de la piel en pacientes con inmadurez inmunológica(3).

Seguidamente, la colonización por *Streptococo* beta-hemolítico, la ruptura prematura de membranas mayor a 18h, signos o síntomas maternos de infección intramniótica e infección del tracto urinario, representan un riesgo notable de adquirir una infección neonatal temprana (9).

### **Diagnostico:**

El diagnóstico de la sepsis neonatal se ha caracterizado como un reto ya que la clínica se presenta de forma tardía y los marcadores disponibles tienen baja especificidad (16). Por ello la base del diagnóstico está basada en una alta sospecha clínica y la búsqueda sistemática del cuadro.

En el periodo neonatal los signos y síntomas compatibles con sepsis son inespecíficos y será evidente la baja frecuencia de signos locales de infección, algunos de los signos visibles pueden corresponder a cambios en la temperatura, hipotensión, taquicardia, bradicardia, cambios en la coloración de la piel, acidosis metabólica, letargia, convulsiones y apnea, signos inespecíficos que pueden presentarse en patologías con repercusión sistémica no infecciosas (9), sin embargo, hasta 50 % de los recién nacidos pre términos y a término tienen un examen físico inicial normal, de ahí la importancia de la individualización del riesgo y el estudio subsecuente (15). La caracterización local no ha evidenciado diferencias de los pacientes colombianos comparado con la población mundial, la caracterización de pacientes con sepsis neonatal en la ciudad de Cali evidenció que las manifestaciones clínicas más comunes fueron distrés respiratorio, bradipnea e hipotonía (3).

El diagnóstico confirmado por laboratorio se realiza con el aislamiento de un microorganismo de un medio usualmente estéril (sangre, orina, pleural, articular, peritoneal, entre otros), como se describió previamente en el apartado de definición la caracterización por medio de hemocultivos presenta algunas limitaciones, es aquí donde la reacción en cadena de la polimerasa considerada como una herramienta altamente sensible y rápida toma protagonismo en el enfoque diagnóstico de estos pacientes promoviendo la aplicación de conductas de tratamiento de forma oportuna (9).

Dentro de los métodos de detección por laboratorio no relacionados con cultivos, tienen un lugar importante el recuento absoluto de neutrófilos y su relación con inmaduros, un valor obtenido en la relación de estas dos poblaciones celulares (Inmaduros/totales) mayor de 0.2 es sugestivo de infección bacteriana, sin embargo la importancia clínica de la medición de neutrófilos se encuentra con el conteo negativo, este marcador posee un alto valor predictivo negativo el cual permite tomar decisiones clínicas en este caso la finalización de antibioticoterapia (9).

Pruebas adicionales como proteína c reactiva, péptido sintetizado en el contexto de procesos infecciosos o inflamatorios, presenta mayor sensibilidad y especificidad que el conteo de neutrófilos, sin embargo su sensibilidad disminuye en las primeras horas de la infección debido a que tarda aproximadamente 6 horas para su liberación, así como también, la procalcitonina, péptido de igual forma producido por monocitos y hepatocitos ante inflamación sistema presenta mayor especificidad que la PCR, con la ventaja de liberación precoz, aumentando cerca de las 4 horas. Un valor por encima de 0.5ng/ml es indicativo de infección sistémica probable, mientras que valores mayores a 2.5ng/ml sugieren la presencia de sepsis y necesidad de cubrimiento antibiótico (14).

Una vez se ha realizado un análisis conjunto de los diversos factores mencionados y se considera que el paciente cumple criterios diagnósticos sepsis temprana y se realiza un diagnóstico presuntivo, paso de mayor dificultad, se hará necesario el inicio de terapia antibiótica. La dificultad del diagnóstico consiste en reconocer dentro del grupo considerado los pacientes que realmente tengan indicación de manejo antibiótico, la administración de

esquemas antibióticos a pacientes no infectados aumenta costos de atención médica, riesgo de toxicidad farmacológica, resistencia bacteriana, infección fúngica y enterocolitis necrotizante. Aquí radica la importancia clínica de la definición y unificación de criterios diagnósticos (16).

### **Manejo:**

En general, la literatura incluyendo guías de práctica clínica y artículos relacionados con sepsis neonatal temprana, proponen inicio de manejo antibiótico empírico, ante presencia de signos y síntomas sugestivos de infección en espera de la identificación del agente causal, la recomendación de manejo antibiótico está dada por el uso de ampicilina considerando la microbiología descrita, el esquema antibiótico a utilizar debe incluir un aminoglucósido, esta terapia empírica debe ser reemplazada de forma prioritaria en tanto el diagnóstico etiológico lo permita a una terapia dirigida de acuerdo al aislamiento microbiológico (14).

La duración de la terapia varía de 7 a 21 días, lo cual está determinado por el tipo de patógeno y el foco de infección. La suspensión del mismo, se puede llevar a cabo de forma temprana cuando no hay identificación del microorganismo causal asociado a la ausencia de signos y síntomas sugestivos del cuadro, en el caso de la identificación etiológica la indicación es la finalización del tratamiento antibiótico al completar el tiempo estipulado según las características de la infección (14).

Definiendo los perfiles microbiológicos presentes en la sepsis neonatal y la indicación de terapia antibiótica de primera línea, cabe destacar la presencia de posibles patrones de resistencia, por lo general estos microorganismos suelen presentar patrones de sensibilidad natural, sin embargo con la utilización creciente de antibióticos durante la gestación y diversos factores de riesgo a correlacionar a través de estudios clínicos, se han logrado identificar patrones de resistencia de forma notable en los aislamientos, es así como la producción de BLEE (betalactamasas de espectro extendido) se ha encontrado hasta en un 40% de aislamientos de E. Coli en tanto la resistencia a Oxacilina propia de los cocos gram positivos se ha evidenciado hasta en el 65% de sus aislamientos(3).

La resistencia microbiana es una amenaza creciente, secundaria muchas veces al uso inadecuado de antibióticos. Esta exposición, explica la resistencia bacteriana a los antibióticos, definida como “capacidad de una bacteria para sobrevivir en concentraciones de antibiótico que inhiben/matan a otras de la misma especie”.

Los patrones de resistencia son variables y tienen diversos mecanismos específicos relacionados con grupos específicos de microorganismos que pueden generar resistencia específica contra uno o más antibióticos, contra uno o más grupos de antibióticos o de forma específica contra algunos antibióticos puntuales(5).

La agrupación de las resistencias en términos prácticos puede darse a través de la resistencia a diversos grupos de antibióticos dependiendo de la clasificación de Gram. Por ejemplo:

resistencia a penicilina, carbapenémicos, vancomicina. El presente estudio utilizará este tipo de clasificaciones para agrupar los patrones de resistencia encontrados.

### **3. Pregunta de investigación**

¿Cuáles son las características clínicas, paraclínicas, tratamiento y desenlace de una serie de casos de neonatos con sospecha o diagnóstico confirmado de sepsis temprana en la unidad de cuidado intensivo neonatal del Hospital Universitario Mayor de Méderi en el periodo comprendido entre julio y diciembre del 2020 de acuerdo con los lineamientos de la guía de práctica clínica?

### **4. Objetivos**

#### *4.1 Objetivo general*

Describir las características clínicas, paraclínicas, tratamiento y desenlace de una serie de casos de neonatos con sospecha o diagnóstico confirmado de sepsis temprana en la unidad de cuidado intensivo neonatal del Hospital Universitario Mayor de Méderi 2020 de acuerdo con los lineamientos de la guía de práctica clínica.

#### *4.2 Objetivos específicos*

1. Describir las características sociodemográficas de la población en estudio.
2. Describir el tratamiento farmacológico, la duración del tratamiento, aislamiento microbiológico y otras características incluidas en la guía de sepsis neonatal, de los pacientes con sospecha y confirmación de sepsis neonatal temprana.
3. Describir la duración de estancia hospitalaria y la mortalidad de los pacientes con sospecha o diagnóstico de sepsis neonatal.

### **5 Metodología**

#### *5.1 Tipo y diseño de estudio*

Serie de casos

#### *5.2 Población y muestra*

##### *5.2.1. Descripción de población de estudio*

Recién nacidos a término y pretérmino con sospecha o confirmación de sepsis neonatal en Bogotá.

### *5.2.2. Definición de la muestra*

Pacientes con sospecha o diagnóstico de sepsis neonatal temprana atendidos en la unidad de cuidado neonatal del hospital Universitario Mayor de Méderi en el periodo comprendido entre Julio - diciembre 2020

## *5.3 Criterios de inclusión y exclusión*

### *5.3.1 Criterios de inclusión:*

- Recién nacidos a término con sospecha o diagnóstico de sepsis neonatal temprana siguiendo los criterios de la guía del ministerio de salud.
- Recién nacidos en quienes se haya tomado hemocultivo.

### *5.3.2 Criterios de exclusión:*

- Recién nacido a término con factores de riesgo como ruptura prematura de membranas menor a 18 horas en quien se indica observación por riesgo de sepsis neonatal pero no se realiza diagnóstico de sepsis neonatal temprana.
- Recién nacido que requiere manejo e intervención fuera de la unidad neonatal y que no sea posible dar seguimiento al esquema antibiótico administrado.

## *5.4 Tamaño de muestra*

No se requiere realizar cálculo de tamaño de muestra ya que no se probarán una hipótesis. Se tomarán todas las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal temprana o sospecha de sepsis neonatal temprana para describir las características clínicas y paraclínicas de la cohorte en estudio. De acuerdo con la experiencia del servicio de la institución se esperan reclutar alrededor de 100 pacientes.

## *5.5 Muestreo*

Tipo consecutivo, se incluirán todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión en el tiempo previamente determinado (julio- diciembre 2020).

## *5.6 Definición y operacionalización de variables*

### *5.6.1 Operacionalización de variables*

A continuación, se relacionan las variables a estudiar.

Tabla 1. Operacionalización de variables

Variable	Definición	Escala Medición	Naturaleza de variable	Tipo de variable	Objetivo por el cual se utiliza
<i>Sexo</i>	Masculino, femenino o indeterminado de acuerdo con el examen físico inicial del recién nacido	Femenino Masculino	<i>Cualitativa</i>	<i>Nominal</i>	<i>Obj 1</i>
<i>Edad gestacional</i>	Semanas consideradas desde el momento de la concepción hasta el nacimiento	Semanas de gestación determinada por Ballard.	<i>Cuantitativa</i>	<i>Continua</i>	<i>Obj 1</i>
<i>Estrato socioeconómico</i>	Clasificación de los inmuebles de forma diferenciada considerando la ubicación	1-6	<i>Cuantitativa</i>	<i>Discreto</i>	<i>Obj 1</i>
<i>Régimen de salud</i>	Considerando el tipo de afiliación al sistema general de salud	Subsidiado Contributivo o vinculado	<i>Cualitativa</i>	<i>Nominal</i>	<i>Obj 1</i>
<i>Estado del diagnóstico</i>	Estado del diagnóstico realizado	Confirmado  Sospechoso	<i>Cualitativa</i>	<i>Nominal</i>	<i>Obj general</i>
<i>Ruptura de membranas mayor a 18 horas</i>	Ruptura espontánea de las membranas amnióticas con pérdida de líquido amniótico considerando un tiempo mayor de 18 horas.	Si No	<i>Cualitativa</i>	<i>Nominal</i>	<i>Obj general</i>
<i>Fiebre materna</i>	Temperatura mayor a 38.5 grados.	Si No	<i>Cualitativa</i>	<i>Nominal</i>	<i>Obj general</i>
<i>Diagnóstico materno de corioamnionitis</i>	Diagnostico materno de corioamnionitis definido por los criterios clínicos	Si No	<i>Cualitativa</i>	<i>Nominal</i>	<i>Obj general</i>

Variable	Definición	Escala Medición	Naturaleza de variable	Tipo de variable	Objetivo por el cual se utiliza
<i>Examen patológico físico</i>	Hallazgos al examen físico compatibles con sepsis neonatal	Si No	Cualitativa	Nominal	Obj general
<i>Fecha de nacimiento</i>	Día de nacimiento del paciente		cuantitativo	Fecha	Obj 1
<i>Hemocultivo</i>	Reporte de hemocultivo después del parto	Positivo Negativo	Cualitativa	Nominal	Obj general
<i>Microorganismo</i>	Microorganismo aislado en hemocultivo positivo	- Gram positivos: <i>Staphylococcus saprophyticus</i> , <i>staphylococcus epidermidis</i> - Gram positivos: <i>Staphylococcus aureus</i> - Gram positivos: <i>Streptococcus agalactiae</i> - Gram positivos: <i>Listeria monocytogenes</i> - Gram negativos	Cualitativa	Nominal	Obj general
<i>Patrón de resistencia en Gram positivos: Staphylococcus saprophyticus, staphylococcus epidermidis</i>	Patrón de resistencia específico del microorganismo aislado agrupados bajo patrones de resistencia de gram positivos coagulasa negativo	Sin resistencia Resistente a vancomicina	Cualitativa	Nominal	Obj general

Variable	Definición	Escala Medición	Naturaleza de variable	Tipo de variable	Objetivo por el cual se utiliza
Gram positivos: <i>Staphylococcus aureus</i>	Patrón de resistencia específico del microorganismo aislado en gram positivos coagulasa positivo	Sin resistencia Resistente a Oxacilina Resistente a vancomicina	Cualitativa	Nominal	Obj general
Gram positivos: <i>Streptococcus agalactiae</i>	Patrón de resistencia del microorganismo aislado si es identificado como <i>Streptococcus agalactiae</i>	Sin resistencia Resistente a penicilina	Cualitativa	Nominal	Obj general
Gram positivos: <i>Listeria Monocytogenes</i>	Patrón de resistencia del microorganismo aislado si es identificado como <i>Listeria Monocytogenes</i>	Sin resistencia Resistente a penicilina	Cualitativa	Nominal	Obj general
Patrón de resistencia en gram negativos	Patrón de resistencia específico del microorganismo aislado si es clasificado como gram negativo compartiendo patrones de resistencia	Resistente a penicilinas Resistente a cefalosporina Resistente a carbapenémicos	Cualitativa	Nominal	Obj general
Cambio de conducta	Cambio en la conducta médica según el resultado del hemocultivo	Si No	Cualitativa	Nominal	Obj general
PCR	Categoría asignada de acuerdo al valor de su resultado clasificándose como positiva o negativa si el valor es mayor o igual a 10 mcg/dl	Positivo Negativo	Cualitativa	Nominal	Obj general
Recuento absoluto de neutrófilos	Valor recuento absoluto neutrófilos	Alto riesgo Bajo riesgo	Cualitativa	Nominal	Obj general
Fecha de toma de hemocultivos	Día en el que se tomó el examen		Cuantitativa	fecha	Obj 2

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Escala de Medición</b>	<b>Naturaleza de variable</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Objetivo por el cual se utiliza</b>
<i>Inicio de esquema antibiótico</i>	Inicio de cualquiera de los esquemas antibióticos recomendados por la guía de práctica clínica	Si No	<i>Cualitativa</i>	<i>Nominal</i>	<i>Obj 3</i>
<i>Tipo de antibiótico iniciado</i>	Nombre del antibiótico iniciado	Ampicilina /aminoglucósido Otra	<i>Cualitativa</i>	<i>Nominal</i>	<i>Obj 2</i>
<i>Tratamiento antibiótico suspendido después de 48 horas hasta 72 horas</i>	Tratamiento antibiótico suspendido entre 48 y 72 horas considerando el momento 0 desde la primera dosis de cualquiera de los 2 antibióticos	Si No	<i>Cualitativa</i>	<i>Nominal</i>	<i>Obj 2</i>
<i>Tratamiento antibiótico suspendido más allá de las 72 horas</i>	Tratamiento antibiótico suspendido más allá de 72 horas considerando el momento 0 desde la primera dosis de cualquiera de los 2 antibióticos	Si No	<i>Cualitativa</i>	<i>Nominal</i>	<i>Obj 2</i>
<i>Duración esquema antibiótico</i>	Duración del esquema antibiótico, considerando los días de tratamiento	Días	<i>Cuantitativa</i>	<i>Discreta</i>	<i>Obj 2</i>
<i>Duración de estancia intrahospitalaria</i>	Duración de estancia hospitalaria, considerando el momento 0 el nacimiento del paciente hasta el momento del egreso de la unidad de cuidado neonatal	Días	<i>Cuantitativa</i>	<i>Discreta</i>	<i>Obj 3</i>
<i>Desenlace del alta/infección resuelta con culminación de antibiótico</i>	Vivo - muerto	Vivo Muerto	<i>Cualitativa</i>	<i>Nominal</i>	<i>Obj 3</i>

### *5.7 Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos*

Se registrará la información de todo el período que el paciente permanezca hospitalizado en la unidad de cuidado intensivo secundario a la sepsis neonatal para establecer desenlace. Así mismo se registrará si existe cambio de manejo antibiótico después de las 48 y 72 horas.

Las variables serán medidas según los tiempos de la definición, es decir, síntomas en las primeras 72 horas, paraclínicos tomados en ese mismo periodo de tiempo y en caso de existir exámenes seriados serán incluidos para el análisis, los valores de cada prueba con mayor alteración de acuerdo con la definición de cada variable, por ejemplo, se registrará el resultado más alto en PCR.

Se garantizará el anonimato de los datos durante la recolección, la cual será realizada de la base de datos e historias clínicas de pacientes ingresado a la unidad, filtrado por el diagnóstico. La cadena de custodia de estos, en relación con las acciones de elección, almacenamiento, codificación de datos, serán llevadas a cabo por los investigadores. Dicha información será almacenada en un computador de la institución, bajo clave que permita el acceso únicamente de las personas encargadas. La limpieza de datos estará a cargo del tutor metodológico y finalmente, en conjunto con todos los integrantes de la investigación se realizará el análisis de los datos.

Una vez finalice el estudio, los datos permanecerán almacenados durante 20 años en caso de ser solicitados nuevamente por el comité y posteriormente eliminados completamente.

#### *5.7.1 Instrumentos de recolección*

Base de datos de la unidad neonatal e historia clínica filtrado por diagnóstico y almacenamiento en computador institucional bajo clave.

### *5.8 Plan análisis de datos*

Se calcularon las frecuencias absolutas y relativas para todas las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se expresaron medias y medianas como medidas de tendencia central y desviaciones estándar o rango intercuartílicos como medidas de dispersión según la distribución de los datos.

### *5.9 Alcances y límites de la investigación*

Este estudio permitió caracterizar la población incluida en el estudio del Hospital universitario mayor de Méderi, dentro de los objetivos al alcance del estudio se encuentra la caracterización de los desenlaces tempranos durante la hospitalización, desenlaces entendidos como duración prolongada de esquemas antibióticos y duración prolongada de la

estancia hospitalaria. Los desenlaces previamente mencionados tienen repercusión en morbilidad mortalidad y desenlaces neurológicos a largo plazo.

Fuera del alcance del estudio actual están la caracterización de desenlaces mayores a largo o mediano plazo, ya que no se contempla el seguimiento a través del tiempo de la población incluida.

El actual estudio no pretende establecer nuevos protocolos o guías de manejo y busca producir información en torno a adherencia y factores que la pueden llegar a limitar y que generan una base de información durante el proceso de evaluación de la atención hospitalaria, así como en el proceso de establecimiento y actualización de las guías de práctica clínica.

### 5.9.3 Impacto esperado a partir del uso de los resultados

Impacto esperado	Plazo	Indicador verificable	Supuestos
Generación de conocimiento de la población	de 1 a la	Prevalencia de microorganismos resistentes y sus patrones	Si el comportamiento de la cohorte evaluada es similar al de los últimos años; la muestra será representativa.
Transmisión de conocimiento institucional	de	Presentación de los resultados del estudio en la revisión de tema de la unidad.	

## 6 Aspectos éticos

### 6.1. Equipo de investigación

a. Elección, almacenamiento: Juan David Guecha - Cecilia Aguirre

\*\* formularios: recolección y almacenamiento

b. Limpieza de datos: Adriana Fajardo (tutora temática)

c. Codificación de los datos: Juan David Guecha - Cecilia Aguirre.

\*\* Excel

d. Análisis de datos: Juan David Guecha - Cecilia Aguirre - Ana Maria Pedraza (tutora metodológica).

### 6.2. Categoría de la investigación

#### 6.2.1 Calificación del riesgo del estudio

De acuerdo con la resolución 8430 de 1993 que reglamenta las investigaciones en salud en el país, el estudio actual considerado un estudio descriptivo de corte transversal, en el que la

recolección de datos se realizará a través del análisis de historias clínicas sin realizar intervenciones directas en los pacientes, es un estudio clasificado como sin riesgo.

#### *6.2.2. Población sujeta de investigación*

La población a describir corresponde a población menor de edad y datos de maternas dentro de un grupo heterogéneo de pacientes, no consideradas población vulnerable, en la que tampoco se realizará ningún tipo de intervención como se especificó anteriormente.

#### *6.2.3. Método de obtención de consentimiento informado*

No requerido y para el caso específico del estudio se contó con la aprobación del CIMED.

#### *6.2.4. Uso de datos personales*

No se revelará información que permita identificación de los pacientes.

Los responsables del estudio garantizan el manejo responsable de los datos así mismo se comprometen a ejecutar los procedimientos definidos según el reglamento hospitalario.

Se obtuvo la aprobación de CIMED y posteriormente del comité de ética de U Rosario.

No se realizará consentimiento informado adicional dado que los responsables/tutor del menor firman un consentimiento una vez ingresan a la institución, en el cual autorizan el uso de datos clínicos con fines de investigación.

### *6.3. Riesgos y Beneficios*

Es un estudio sin riesgo/ no intervención

Si bien no existe un beneficio directo para los pacientes considerando la extracción de datos en historias clínicas previas, los resultados del estudio serán útiles para conocer las características de la población y tomar medidas oportunas para iniciar tratamientos empíricos orientados a la población.

### *6.4 Titularidad de la información*

El análisis de la investigación, así como los productos académicos derivados de este, serán escritos a titularidad de los autores principales con el reconocimiento del apoyo de los tutores temáticos y metodológicos.

## 7. Administración del proyecto

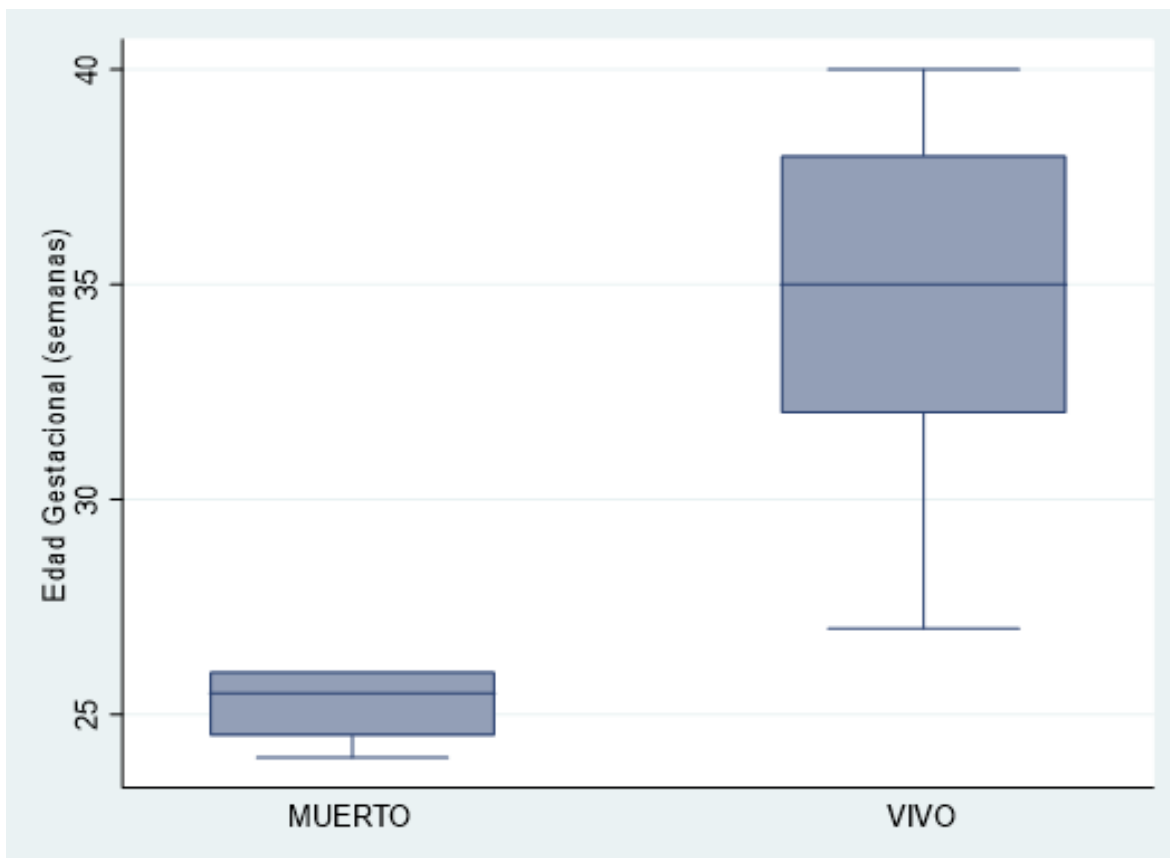
### 7.1. Presupuesto

RUBROS	FUENTE DE FINANCIACIÓN	TOTAL
	INVESTIGADOR	
Personal	\$ 10.400.000	\$ 20.800,000
Software	\$ 1.200,000	\$ 1.200,000
Materiales y Suministros	\$ 200.000	\$ 200.000
Material Bibliográfico	\$ 250.000	\$ 250,000
Publicaciones	\$ 1.000,000	\$1.000,000
Servicios Técnicos	\$ 100,000	\$ 100,000
<b>TOTAL</b>	<b>\$ 13.150.000</b>	<b>\$ 23.550.000</b>

### 7.2. Cronograma

Meses														Actividad
Sept	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sept	Oct	
														Realizar protocolo de investigación
														Aprobación por comité de investigación





La clasificación del diagnóstico considerada como diagnóstico final y relacionada con la presencia o ausencia de un aislamiento microbiológico o la posibilidad de eliminar el diagnóstico a través de diagnósticos diferenciales se distribuyó de la siguiente manera; Sospecha 84%, Descartado 14% confirmado 1 %.

Respecto a las condiciones que llevan al clínico a generar el diagnóstico de sospecha de sepsis y correr el algoritmo de diagnóstico y manejo predominó el examen físico patológico en el 76,1 % de los casos, seguidos por condiciones como la ruptura prematura de membranas en 19 casos (21,6%) , fiebre materna en el (15,9 % de los casos) y el diagnóstico materno de corioamnionitis en 24 casos (27,3%).

*Tabla 2. Análisis de variables paraclínicas y microbiológicas.*

Variable	N (%)
Blancos	
Alto riesgo	12 (13,6)
Bajo riesgo	76 (86,4)
PCR>10	

Positivo	15 (17,1%)
Negativo	52 (59,1%)
N/A	21 (23,8%)
Hemocultivo	
Si	84 (95,4%)
No	4 (4,6%)
Microorganismo	
Lysteria Monocytogenes	1 (1,1%)
Sin crecimiento	85 (96,6%)
N/A	2 (2,27%)
Patrón de resistencia	
Sin resistencia	1 (1,1%)
N/A	87 (98,9%)
Cambio conducta	
No	53 (60,2%)
Si	35 (39,8%)
Suspensión AB a las 72 horas	
>=72 horas	35 (37,8%)
>72 horas	39 (44,3%)
N/A	14 (15,9%)

Respecto a las variables paraclínicas incluidas en el estudio, establecidas a partir de la guía de práctica clínica y que representan utilidad en el diagnóstico de sepsis neonatal, se evidenció anormalidad en el hemograma respecto a la línea blanca en 76 casos correspondientes al 86,4%, mientras que solo 12 casos presentaron un conteo leucocitario dentro de los rangos normales para la población correspondientes al 13,6 %. La toma de proteína c reactiva, se realizó en el 77% de los casos analizados, los resultados positivos definidos como una PCR mayor a 10 ng/ml fueron evidentes en 15 casos correspondientes al 17,1%, con un predominio de pruebas negativas en 52 casos para un total de 59,1%.

La toma de hemocultivos, como gold estándar del diagnóstico de sepsis neonatal, se realizó en 84 pacientes, valor correspondiente al 95,5% de la población estudiada, encontrando solo un único aislamiento correspondiente al 1.1% de los hemocultivos realizados, siendo *Lysteria monocytogenes* el microorganismo hallado sin evidencia de patrón de resistencia ante los antibióticos analizados.

*Tabla 3. Adherencia a las recomendaciones de la guía de práctica clínica*

	Mal / cumple (%)	Bien /no cumple (%)
Diagnóstico/paraclínico		100%
Elección de antibiótico		100%
Finalización tratamiento	28,5%	71,5%

De acuerdo a los parámetros que son planteados en la guía de práctica clínica respecto al diagnóstico, la adherencia fue del 100%, para el cumplimiento del ítem diagnóstico era necesario la realización de hemograma y hemocultivos en caso de considerarse diagnóstico probable este ítem fue cumplido en 84 de los casos, el restante de casos cumplió la adherencia al ítem de diagnóstico al no solicitar hemograma ni hemocultivos considerando que la sospecha inicial no cumplía criterios de estudio y pasando a denominarse el caso como descartado. De la misma forma la elección e inicio de esquema antibiótico fue 100 % concordante con la descripción de la guía de práctica clínica respecto al inicio de Ampicilina y aminoglucosido.

La culminación de un esquema antibiótico en caso de hemocultivos negativos está indicada en la guía de práctica clínica antes de las 72 horas en caso de contar con hemocultivos negativos, la finalización del esquema antibiótico se cumplió en 35 casos, en los restantes 39 casos se describieron diversas causas para su continuación las cuales son descritas en la tabla 3, dado el número de causas descritas estas fueron clasificados en base a la naturaleza de las mismas en 5 categorías específicas, asignadas en la tabla 5.

*Tabla 4. Causa de uso de antibiótico prolongado*

<b>Causa de uso de antibiótico prolongado</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Colonización por agalactiae	5	6%
Confirmado	1	1%
Contaminación	1	1%
Corioamnionitis	1	1%
Deterioro paraclínico, radiológico o respiratorio	5	6%
Elevación de PCR	4	4%
Líquido meconial	1	1%
Madre con apendicitis	1	1%
Madre con bacteriuria asintomática o infección urinaria	2	2%
Neumonía congénita	8	9%
Oligohidramnios	1	1%
Pérdida de peso no justificada	1	1%
Persistencia de SIRS	1	1%
Prematuro extremo	1	1%
Pretermino sin causa	2	2%
Sospecha de neumonía congénita	4	4%
No cultivo rectal	2	2%
Ruptura prematura de membranas	5	6%
Sin información	43	48%

*Tabla 5. Asignación de categorías en causa de antibiótico prolongado*

<b>CAUSA</b>	<b>CATEGORIA</b>
<i>Pérdida de peso no justificada</i> <i>Fiebre el día 1 de vida.</i>	Deterioro clínico
<i>Elevacion de pcr</i>	
<i>Deterioro paraclínico (p.e. Leucocitosis)</i>	Deterioro paraclínico
<i>Radiografía de tórax anormal</i>	
<i>Persistencia de SIRS</i>	Diagnóstico clínico
<i>Neumonía congénita</i> <i>Sospecha de neumonía congénita</i> <i>Confirmado</i>	Diagnostico especifico
<i>Pretermino sin causa</i> <i>Corioamnionitis</i> <i>Pretermino sin causa</i>	
<i>Ruptura prematura de membranas</i>	Factor de riesgo
<i>Madre con IVU activa o bacteriuria</i> <i>asintomática</i> <i>Contaminación</i> <i>Madre con apendicitis</i>	

La distribución de estos 39 casos en los que no se suspendió el AB con las categorías asignadas fue la siguiente, en 3 casos la causa fue deterioro clínico (7,7%), deterioro paraclínico en 7 casos (17,9%), Diagnóstico específico 13 casos (33,3%), Factor de riesgo 11 casos (28,2) o sin información n/a 5 casos (12,8).

*Tabla 6. Duración esquema antibiótico y estancia hospitalaria*

	<b>Mediana</b>	<b>Rango intercuartílico</b>
Duración de AB (días)	3	2-5
Duración de estancia hospitalaria (días)	8	5-18,5

En cuanto a la duración del esquema antibiótico, la mediana de días de administración fue de 3 días, con rango intercuartílico de 2-5, lo cual se correlaciona de forma adecuada con el tiempo expuesto por la guía de práctica clínica en aquellos casos donde hay evolución clínica

y paraclínica favorable. La mediana de días de estancia fue de 8, con rango intercuartílico de 5 – 18.5, gran porcentaje de ellos por causas no asociadas con el diagnóstico principal de sepsis.

## 9. Discusión

Esta investigación permitió conocer el comportamiento de la sepsis neonatal temprana en una institución de alto nivel de complejidad en la ciudad de Bogotá (Colombia). Como se describió previamente la edad gestacional se presentó en un promedio de 34 semanas (RIC 32-38). La literatura previa describe que la edad gestacional específicamente la prematuridad se relaciona inversamente proporcional con la incidencia de sepsis: El estudio de Murthy et al mencionan un riesgo de sepsis en menores de 37 semanas con un Odds Ratio (OR) de 2,05 (IC 95%: 1,40-2,99)(17). En tanto un estudio multinacional encontró una incidencia de entre un 12,7% y 50% de sepsis en recién nacidos preterminos (18). En Indonesia se registró una edad gestacional cercana a la de nuestro estudio (33 semanas, RIC 31,5-34)(19), en Etiopía un 17% fueron prematuros (20), sin embargo, es llamativo que la edad gestacional no es el único factor de riesgo relacionado mientras que en Taiwán fue ligeramente superior el promedio con 38 semanas (RIC 23-40)(21). En la India en un estudio de casos y controles con una razón de 1:3, encontraron un 19,1% de prematuridad versus 7,6% (controles)(22). En Nicaragua se registró un 12,5% de prematuridad (23). En México se encontró un OR de 3,14 (IC 95%: 1,58-6,22) (24). En Venezuela se registró en un 29,4% (25). En el estudio realizado en Cali (Colombia) se encontró un promedio de 33 semanas (30-37)(3) y otro estudio similar realizado en la misma ciudad da cuenta de una media de 37 semanas (RIC 29-42)(1). En la ciudad de Bogotá se documentó en una unidad de recién nacidos un 50% de prematuros (26). Los resultados de nuestro estudio muestran una mayor proporción de sepsis neonatal en recién nacidos pretermino sin menospreciar el riesgo persistente de sepsis neonatal en los recién nacidos a término con factores de riesgo.

En cuanto al sexo, se presentó un ligero predominio de índole masculino en nuestro estudio (52,3%). En este sentido, un metaanálisis efectuado en la India registro el mismo comportamiento en 11.009 estudios con un Odds Ratio (OR) de 1,3 (IC 95%: 1,02-1,68), encontrándose a este como un factor de riesgo RR 1,31 ( $p=0,05$ )(17), otro estudio similar al anterior documentó un porcentaje levemente inferior (49.6%) en Madagascar, Senegal y Camboya en 3688 recién nacidos (18), mientras que en Suiza se encontró un 68% (27). En Taiwán se reportó un 67,9% en los casos de sepsis temprana y de un 56,8% para los casos de sepsis tardía (21). Barreto et al mencionaron un 71,4%(25). Pérez et al en una investigación realizada en Cali (Colombia) registraron un 52,7% (3) y por su parte Chávez et al en la misma ciudad encontraron un 58,6% (1). En un estudio previo en la ciudad de Bogotá se encontró un 55% (26). Lo anterior permite afirmar que se presenta una marcada tendencia a ser los

niños quienes lideran la incidencia de sepsis neonatal, aunque no con una notoria diferencia con respecto de las niñas.

El estudio mostro un diagnostico total de 88 casos durante el periodo de estudio, con respecto a la incidencia, en una revisión sistemática que acogió recién nacidos (RN) con pinzamiento precoz del cordón umbilical se presentó sepsis tan solo en un 0.05% en 2.107 estudios (28), otro estudio realizado en Knoxville (Tennessee-US) encontró una incidencia de 0,82/1000 RN (29), cifras que pueden sesgar la visión del evento infeccioso. Sin embargo, en una revisión sistemática efectuada en Etiopia, se documentó una estimación de la prevalencia combinada de efectos aleatorios del 49,98% (IC 95%: 36,06-63,9) de sepsis neonatal en 952 artículos (30). Otra investigación realizada en Indonesia encontró en 104 RN un 25% de sepsis de inicio temprano (19). Un metaanálisis reciente refiere un 7% de sepsis de inicio temprano relacionado con corioamnionitis (31), y en Suiza se documentó una incidencia de para la sepsis temprana de 0,28 (IC 95%: 0,23- 0,35) por 1000 nacidos vivos, de 0,86 (RIC 0.76-0.97) por 1000 nacidos vivos para la sepsis tardía y de un 0,28 (RIC 0,23-0,34) por 1000 nacidos vivos para la sepsis tardía adquirida en la comunidad (27). Por su parte, en el Reino Unido se ha calculado una incidencia de 3/1000 RN (32). En México se reportó una incidencia de 4,7/1000 RN (24). En Venezuela se documentó un 8.1% de sepsis temprana (25), y un estudio reciente efectuado por Chávez et al en Cali (Colombia) da cuenta de un 67.9% de sepsis temprana (1). Estas cifras dan cuenta de un evento multicausal que tiene una incidencia que puede ser elevada según la forma de abordar la patología, pero que cuenta con una prevalencia aun latente que revierte de gran importancia por la morbimortalidad que puede generar en los RN en todas las regiones del mundo.

Respecto a los factores de riesgo diferentes a la prematurez es evidente el papel de la ruptura prematura de membranas (RPM) la cual presentó en un 21.6% en nuestro estudio, la relación de la RPM se encuentra ampliamente relacionada en la literatura con la presencia de sepsis neonatal. Con respecto a lo anterior, en un metaanálisis se calculó una estimación de un OR de 11.14 de sepsis en casos con RPM con diferencia significativa en los efectos aleatorios ( $p < 0.01$ ). En Nicaragua se encontró un 22.5% de RPM relacionado con sepsis (23). En México se documentó un OR de 2.65 (IC 95%: 1.18-5.92)(24). En el estudio realizado en la ciudad de Cali (Colombia) se encontró un 83.3% de RPM relacionada (1) y en la ciudad de Bogotá se encontró en un 15% (26).

En factores de riesgo la corioamnionitis se encontró en un 27.4%, siendo el porcentaje referido por Randis et al de 6.6% de sepsis temprana relacionada con corioamnionitis, con un OR de 4.01 (IC 95%: 3.16-5.08)(33). En este sentido, Beck et al, dieron a conocer en su metaanálisis que la corioamnionitis histológica se asoció con sepsis neonatal confirmada y de inicio temprano con un OR agrupados no ajustado de 4.42 (IC 95% : 2.68-7.29) versus un OR agrupados ajustado de 5.88 (IC 95% : 3.68-9.41), así como también que la corioamnionitis clínica se asoció con sepsis neonatal confirmada y de aparición temprana con un OR

agrupados no ajustados de 6.82 (IC 95%: 4.93-9.45) versus OR agrupados ajustados de 3.90 (IC 95%: 2.74-5.55)(31). La literatura es amplia en relaciones similares, es así como en otro metaanálisis se describe (OR 4.29, IC 95%: 3.63-5.06) y de (OR 1.29, IC 95%: 1.11-1.54) con la sepsis tardía en 44.414 RN en total (34). En México se encontró relacionada en un 15.8% (24). En Cali (Colombia) se encontró relacionada en un 80.6% con la sepsis temprana (1). En Bogotá también se encontró asociada estadísticamente ( $p < 0.05$ ) en un 15% (26). Lo anterior permite apreciar que la relación entre la corioamnionitis y sepsis temprana es muy estrecha.

Con respecto a la fiebre materna, esta se registró en un 15.9% en nuestra investigación. Un estudio efectuado por Towers et al, da una incidencia de sepsis neonatal de 0.82/1000 RN en madres con fiebre intraparto (29). Otro estudio efectuado por Santhanam et al semejante al anterior, da cuenta de un OR de 3.54 (IC 95%: 1.3-9.67) de sepsis neonatal en fiebre materna (22). Pérez et al, en su estudio determinaron un OR de 6.04 (IC 95%: 1.54-23.6) para la fiebre materna (24), y Barajas & Báez en Bogotá la encontraron en un 5% asociada estadísticamente a la sepsis (26).

La PCR se utilizó en el 100% de los RN, siendo positiva en el 17.1%. Chavarría et al dan a conocer en su estudio que en un país centroamericano fue positiva en el 55% de los casos estudiados (23). Por su parte, Chávez et al encontraron un 80.5% de positividad (1), el uso de PCR está bien justificado por la literatura y ahí radica su lugar en los algoritmos de diagnóstico en sepsis neonatal, sin embargo la relación existente entre PCR positiva y la única confirmación de sepsis neonatal nos muestra lo inespecífico de la prueba en una población susceptible de diversas entidades que generen elevación de PCR, es así como puede presentarse como un factor distractor en el diagnóstico y su análisis por los clínicos debe realizarse de forma individualizada.

Se encontró que el microorganismo tipificado fue la *L. monocytogenes*, el cual no presentó perfil de resistencia. El estudio realizado en la ciudad de Cali (Colombia) da cuenta de la presencia de *L. monocytogenes* en un 12.5% (3), en tanto un estudio efectuado en casos con fiebre intraparto, da cuenta sobre un 0.07% de casos de sepsis con ocasión de *Streptococcus B* y *Enterococcus* en un 75% y 25% respectivamente (29). Giannoni et al en su estudio efectuado en Suiza encontraron un 18% de estreptococos del grupo B(27). Un estudio realizado en países africanos y del sudeste asiático reportó *Klebsiella spp* en un 24,4%, *E coli* en un 22,2% y *Staphylococcus spp* en un 24,4%(18). En Taiwán, se documentó un 36% de *Streptococcus B* y un 26% de *E coli* para la sepsis temprana, mientras que en la sepsis tardía se tipificó un 40% de microorganismos coagulasa negativos con *Staphylococcus metilino* sensible y un 11% para *Staphylococcus metilino* resistente (21). En México se encontraron con mayor frecuencia a las enterobacterias con un 63.2% (24). En un estudio efectuado en Cali (Colombia) El aislamiento más frecuente en la sepsis temprana fue para el *Streptococcus agalactiae* en el 21.9%, mientras que para la sepsis tardía fue el *S. epidermidis* en el 22.6%

(3). En otro estudio realizado en la misma ciudad, se encontró *E. coli* en un 11,1%, *S. agalactiae* en un 3,2% y *K. pneumoniae* en un 1,3%, en donde se ha venido reportando un incremento del *S. agalactiae* con una prevalencia del 17,4% (35), a pesar de presentar un único hemocultivo positivo en el estudio es evidente como el perfil microbiológico de este estudio se mantiene en concordancia a la literatura actual, también es necesario mencionar que no fue posible efectuar un abordaje del perfil de resistencia de los microorganismos relacionados con la sepsis temprana en nuestro estudio por su ausencia.

En cuanto a los desenlaces, la estancia en nuestra serie registró una media de 8 días (RIC 5-18.5), mientras que en Nicaragua la estancia hospitalaria fue menor de 7 días en 87.5% y entre 8 y 14 días en el 12.5% restante (23), la duración la estancia hospitalaria puede relacionarse con la respuesta a los manejos antimicrobianos sin embargo como se describió en el apartado de resultados a pesar de una indicación clara dispuesta en la guía de práctica clínica colombiana la suspensión de esquemas antibióticos suele ser retrasada por la presencia de factores de riesgo o comorbilidades los cuales generan un factor confusor en el algoritmo de manejo del paciente con sospecha de sepsis neonatal, este hallazgo debe abordarse en estudios posteriores en los que se evalué el poder de estos factores de riesgo aislados en el diagnóstico de sepsis neonatal y permitir el desarrollo de evidencia integrada a los protocolos del ministerio de salud con recomendaciones más claras en casos cotidianos.

Finalmente, con respecto a la mortalidad, esta no se presentó en nuestro estudio. Sin embargo, en un estudio de cohorte efectuado en Suiza, se presentó un 11% de mortalidad (27) por sepsis. Por su parte, Wo et al, registraron un 8.2% de mortalidad (21). En México se documentó un 9% (24). En la ciudad de Cali (Colombia) se registró un 8.8% en sepsis temprana y un 8.5% en sepsis tardía (3), y en la ciudad de Bogotá se registró un 45% de mortalidad en una serie de casos (26), lo cual permite apreciar el valor de la sepsis neonatal como factor de riesgo en mortalidad o como causa directa de la misma en la población neonatal.

## **10. Conclusiones**

La sepsis neonatal es aún en los RN una patología frecuente y muy importante, con una consecuente morbimortalidad que no deja de ser preocupante.

La población con sepsis más frecuente corresponde a aquellos con <37 semanas gestacionales una población de alto riesgo. El sexo masculino predomina ligeramente sobre el femenino.

Al pesar de las descripciones en la literatura en las que el *Streptococcus agalactiae* se relaciona con la sepsis temprana neonatal en Colombia, mientras que las enterobacterias lo

están en la sepsis tardía, nuestro estudio mostro una tasa de aislamientos menor con una muestra no representativa del perfil microbiológico actual.

La corioamnionitis histológica y clínica se asocia con sepsis de aparición temprana y tardía en recién nacidos, así como también la ruptura prematura de membranas ambos factores de riesgo presentes e nuestro estudio y de importancia clínica en la practica clínica rutinaria .

La PCR cuantitativa es indispensable en la orientación del diagnóstico sin embargo el análisis individual en cada uno de los casos de sospecha de sepsis neonatal es inevitable y debe incluirse en su análisis el contexto completo del paciente, el valor de la tipificación de agentes causales es necesario la adherencia en toma de hemocultivos en los pacientes con un buen nivel de sospecha nos permite conocer y analizar el perfil microbiológico en nuestra población.

Aun cuando el tiempo de tratamiento de la sepsis rondó los tres días como promedio, la estancia fue 2.6 veces mayor, esta duración prolongada puede estar relacionada con esquemas antibióticos extendidos más allá de las recomendaciones de la guía de práctica clínica por la identificación de factores de riesgo o condiciones específicas en la población neonatal no contempladas en la guía de práctica clínica sin embargo de importancia en la práctica clínica.

A pesar del peso de factores sociodemográficos en relación a sepsis neonatal, en los que se menciona una mayor incidencia en los países con medianos y escasos recursos, debe interpretarse y darse valor a otros factores que también inciden en su presentación tal como la fiebre intraparto, la corioamnionitis y la ruptura prematura de membranas.

Aun cuando no se presentó mortalidad en nuestra serie, si es frecuente encontrarla registrada en la literatura, lo cual demuestra el efecto devastador que puede generar en los RN.

## 11. Referencias

1. Chávez Vivas M, Rengifo ES, García Mendieta LM. Caracterización epidemiológica de pacientes con Sepsis Neonatal en un hospital de la ciudad de Cali (Colombia), 2014. Arch Med. 2017;17(2):225–33.
2. Edwards MS. Clinical features, evaluation, and diagnosis of sepsis in term and late preterm [Internet]. Uptodate. 2016 [cited 2019 Aug 28]. p. 1–35. Available from: [https://www-uptodate-com.ez.urosario.edu.co/contents/clinical-features-evaluation-and-diagnosis-of-sepsis-in-term-and-late-preterm-infants/print?search=sepsis neonatal&source=search\\_result&selectedTitle=1~101&usage\\_type=default&display](https://www-uptodate-com.ez.urosario.edu.co/contents/clinical-features-evaluation-and-diagnosis-of-sepsis-in-term-and-late-preterm-infants/print?search=sepsis%20neonatal&source=search_result&selectedTitle=1~101&usage_type=default&display)

\_rank=1

3. Pérez P, Pino J, Cleves D, Torres A, Rosso F, Ballesteros A. Características clínicas y paraclínicas de recién nacidos con sepsis en un hospital nivel IV en Cali, Colombia. *Infectio*. 2018;22(3):141–6.
4. Ruiz Pelaez J, Romero Pradilla R, Buitrago Lopez A. Guía de práctica clínica. Recién nacido: sepsis neonatal temprana. 1st ed. Bogota: Ministerio de Salud y Protección social; 2013. 1–326 p.
5. Alós J-I. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(10):692–9.
6. Wynn JL. Defining Neonatal Sepsis. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(3):135–40.
7. Wynn JL, Polin RA. Progress in the management of neonatal sepsis: The importance of a consensus definition. *Pediatr Res* [Internet]. 2018;83(1):13–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/pr.2017.224>
8. World Health Organization. Maternal, newborn, child and adolescent health Every Newborn Action Plan [Internet]. 2020. Available from: [https://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/newborns/every-newborn/en/](https://www.who.int/maternal_child_adolescent/newborns/every-newborn/en/)
9. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Seminar: Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017;390(10104):1770–80.
10. Chacko B, Sohi I. Early onset neonatal sepsis. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2005;72:23–6. Available from: <http://medind.nic.in/icb/t06/i3/icbt06i3c.shtml>
11. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE. Management of neonates born at  $\leq 34$  6/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2018;142(6):1–12.
12. Especiales U de análisis de casos. Boletín epidemiológico semanal: semana 35 [Internet]. Bogota; 2019. Available from: [https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2019 Boletín epidemiológico semana 35.pdf](https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2019%20Bolet%C3%ADn%20epidemiol%C3%B3gico%20semana%2035.pdf)
13. Watanabe T. Improving outcomes for patients with distal renal tubular acidosis: recent

advances and challenges ahead. *Pediatr Heal Med Ther*. 2018;9:181–90.

14. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, De Giorgi E, Schettini F, et al. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. *Pediatr Neonatol* [Internet]. 2015;xx:1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2015.09.007>
15. Good PI, Hooven TA. Evaluating Newborns at Risk for Early-Onset Sepsis. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2019;66(2):321–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.12.003>
16. Warren S, Garcia M, Hankins C. Impact of neonatal early-onset sepsis calculator on antibiotic use within two tertiary healthcare centers. *J Perinatol* [Internet]. 2016;37(4):1–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2016.236>
17. Murthy S, Godinho MA, Guddattu V, Lewis LES, Sreekumaran Nair N. Risk factors of neonatal sepsis in India: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(4):1–26.
18. Huynh BT, Kermorvant-Duchemin E, Chheang R, Randrianirina F, Seck A, Ratsima EH, et al. Severe bacterial neonatal infections in Madagascar, Senegal, and Cambodia: A multicentric community-based cohort study. *PLoS Med*. 2021;18(9):1–19.
19. Utomo MT, Sumitro KR, Etika R, Widodo ADW. Current-proven neonatal sepsis in indonesian tertiary neonatal intensive care unit: A hematological and microbiological profile. *Iran J Microbiol*. 2021;13(3):266–73.
20. Bulto GA, Fekene DB, Woldeyes BS, Debelo BT. Determinants of Neonatal Sepsis among Neonates Admitted to Public Hospitals in Central Ethiopia: Unmatched Case-control Study. *Glob Pediatr Heal*. 2021;8.
21. Wu JH, Chen CY, Tsao PN, Hsieh WS, Chou HC. Neonatal Sepsis: A 6-Year Analysis in a Neonatal Care Unit in Taiwan. *Pediatr Neonatol* [Internet]. 2009;50(3):88–95. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1875-9572\(09\)60042-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1875-9572(09)60042-5)
22. Santhanam S, Arun S, Rebekah G, Ponmudi NJ, Chandran J, Jose R, et al. Perinatal risk factors for neonatal early-onset group b streptococcal sepsis after initiation of risk-

based maternal intrapartum antibiotic prophylaxis-a case control study. *J Trop Pediatr.* 2018;64(4):312–6.

23. Chavarria Mejia LR, Solis Orozco F, Flores Madrigal V. Comportamiento clínico de la sepsis neonatal temprana en el servicio de neonatología del hospital Sermesa Masaya durante el período de Enero 2018 a Enero 2019 [Internet]. Vol. 8, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua. Universidad de Nicaragua; 2019. Available from: <https://repositorio.unan.edu.ni/11384/1/100358.pdf>
24. Pérez RO, Lona JC, Quiles M, Verdugo MÁ, Ascencio EP, Benítez EA. Sepsis neonatal temprana, incidencia y factores de riesgo asociados en un hospital público del occidente de México. *Rev Chil Infectol.* 2015;32(4):387–92.
25. Barreto González OJ, Baloa Tovar DC, García León MM. Sepsis neonatal: epidemiología. *Rev Digit Postgrado.* 2020;9(1).
26. Viracachá NCB, Báez M. Enfermedad neonatal temprana por streptococcus agalactiae en una unidad de recién nacidos, factores de riesgo materno-fetales asociados a severidad y mortalidad. *Rev Ciencias la Salud.* 2011;9(3):39–46.
27. Giannoni E, Agyeman PKA, Stocker M, Posfay-Barbe KM, Heininger U, Spycher BD, et al. Neonatal Sepsis of Early Onset, and Hospital-Acquired and Community-Acquired Late Onset: A Prospective Population-Based Cohort Study. *J Pediatr* [Internet]. 2018;201:106-114.e4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.05.048>
28. Fogarty M, Osborn DA, Askie L, Seidler AL, Hunter K, Lui K, et al. Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2018;218(1):1–18. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.10.231>
29. Towers C V., Yates A, Zite N, Smith C, Chernicky L, Howard B. Incidence of fever in labor and risk of neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017;216(6):596.e1-596.e5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.022>

30. Belachew A, Tewabe T. Neonatal sepsis and its association with birth weight and gestational age among admitted neonates in Ethiopia: Systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):1–7.
31. Beck C, Gallagher K, Taylor LA, Goldstein JA, Mithal LB, Gernand AD. Chorioamnionitis and Risk for Maternal and Neonatal Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2021;137(6):1007–22.
32. Afonso EDP, Blot S. Effect of gestational age on the epidemiology of late-onset sepsis in neonatal intensive care units - a review. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2017;15(10):917–24. Available from: <https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1379394>
33. Randis TM, Murguia Rice M, Myatt L, Tita ATN, Leveno K, Reddy UM, et al. Incidence of early-onset sepsis in infants born to women with clinical chorioamnionitis. *J Perinat Med.* 2018;46(8):926–33.
34. Villamor-Martinez E, Lubach GA, Rahim OM, Degraeuwe P, Zimmermann LJ, Kramer BW, et al. Association of histological and clinical chorioamnionitis with neonatal sepsis among preterm infants: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Front Immunol.* 2020;11(June):1–19.
35. Crespo-Ortiz M del P, Castañeda-Ramirez CR, Recalde-Bolaños M, Vélez-Londoño JD. Emerging trends in invasive and noninvasive isolates of *Streptococcus agalactiae* in a Latin American hospital: A 17-year study. *BMC Infect Dis.* 2014;14(1):1–11.