



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**“FERNANDO CABIESES MOLINA”**

**ESCUELA DE MEDICINA HUMANA**

**“ETIOLOGÍA Y SUSCEPTIBILIDAD ANTIBIÓTICA DE LA  
SEPSIS NEONATAL EN EL HOSPITAL NACIONAL  
ARZOBISPO LOAYZA 2010–2015”**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE**

**MÉDICO CIRUJANO**

**PRESENTADA POR**

**FERNANDO MANUEL VELA ALFARO**

**LIMA–PERÚ**

**2017**

## ÍNDICE

<b>DEDICATORIA .....</b>	<b>I</b>
<b>ÍNDICE .....</b>	<b>II</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS.....</b>	<b>III</b>
<b>ÍNDICE DE GRÁFICOS .....</b>	<b>IV</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>V</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>VI</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>II. MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>	<b>3</b>
<b>III. RESULTADOS .....</b>	<b>5</b>
<b>IV. DISCUSIÓN.....</b>	<b>20</b>
<b>V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>28</b>
<b>VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>30</b>
<b>VII. GLOSARIO.....</b>	<b>35</b>
<b>VIII. ANEXOS.....</b>	<b>36</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Neonatos atendidos según el diagnóstico de egreso de sepsis neonatal .....	5
Tabla 2: Hemocultivo en los neonatos atendidos .....	5
Tabla 3: Neonatos atendidos según el diagnóstico de sepsis neonatal y el resultado de hemocultivos .....	6
Tabla 4: Características neonatales de los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada .....	8
Tabla 5: Características maternas de los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada .....	10
Tabla 6: Comorbilidades asociadas en los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada .....	11
Tabla 7: Microorganismos aislados por año en los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada .....	13
Tabla 8: Susceptibilidad antibiótica del <i>Staphylococcus coagulasa negativo</i> en pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada .....	16
Tabla 9: Susceptibilidad antibiótica de la <i>Klebsiella pneumoniae</i> en pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada .....	17
Tabla 10: Susceptibilidad antibiótica del <i>Staphylococcus aureus</i> en pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada .....	17
Tabla 11: Susceptibilidad antibiótica de la <i>Escherichia coli</i> en pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada .....	18
Tabla 12: Susceptibilidad antibiótica del <i>Staphylococcus coagulasa negativo</i> según el tipo de sepsis neonatal de los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada .....	19

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Diagrama de identificación de neonatos atendidos.....	7
Gráfico 2: Tipo de sepsis neonatal de los pacientes con sepsis neonatal confirmada * .....	7
Gráfico 3: Tipo de microorganismo aislado en los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada * .....	11
Gráfico 4: Microorganismos aislados en los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada * .....	12
Gráfico 5: Microorganismos aislados según el tipo de sepsis neonatal en los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada * .....	13
Gráfico 6: Microorganismos aislados según la clasificación de edad gestacional en los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada * ...	14
Gráfico 7: Microorganismos aislados según la clasificación de peso al nacer en los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada * .....	15
Gráfico 8: Microorganismos aislados según la evaluación del crecimiento intrauterino en pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada * .....	15

## RESUMEN

**Objetivo:** Identificar la etiología y susceptibilidad antibiótica de los microorganismos aislados en hemocultivo de los pacientes con sepsis neonatal confirmada internados en el Hospital Nacional “Arzobispo Loayza” durante los años 2010, 2011, 2012 y 2015.

**Materiales y métodos:** Estudio de diseño observacional, alcance descriptivo, tipo transversal y retrospectivo realizado en los recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada internados en el Hospital Nacional “Arzobispo Loayza”. Se utilizó la base de datos del Servicio de Neonatología para la información acerca de las características neonatales y maternas, y la del Servicio de Laboratorio para los resultados de hemocultivos. Con esto, se determinó la frecuencia de los microorganismos aislados y se caracterizó la susceptibilidad antibiótica de los microorganismos más frecuentes en relación con las características neonatales (tipo de sepsis, peso al nacer, edad gestacional y evaluación del crecimiento intrauterino).

**Resultados:** Se registró 16014 nacimientos durante todo el periodo de estudio, de los cuales 326 tuvieron un diagnóstico de egreso de sepsis neonatal, que resultó en una incidencia de 20,4 casos por cada 1000 nacidos vivos. Así mismo, del total de neonatos se realizaron 200 hemocultivos, de los cuales, 41 fueron positivos para un microorganismo. Estos 41 pacientes fueron parte del grupo de pacientes con diagnóstico de egreso de sepsis neonatal, por lo que fueron etiquetados como “sepsis neonatal confirmada”, con una incidencia de 2,6 casos por 1000 nacidos vivos. En ellos, se encontró un 19,51% que presentó sepsis neonatal temprana, y un 80,59% que presentó sepsis neonatal tardía. Así mismo, hubo un 39,1% de neonatos de sexo femenino, 60,9% de sexo masculino; un 53,6% de normosómicos; 51% de neonatos a término; y un 85% de adecuados para edad gestacional. Se aisló *Staphylococcus coagulasa negativo* en un 56% de los casos, seguido por *Klebsiella pneumoniae* (9,76%), *Staphylococcus aureus* (9,76%), *Candida albicans* (4,88%), *Escherichia coli* (4,88%), *Enterococo spp.* (4,88%) y *Streptococcus α haemoliticus*, *Klebsiella oxytoca*, *Cardiobacterium haemoliticus* y *Acinetobacter* en un 2,44%, para cada microorganismo. Se obtuvieron cepas altamente resistentes de las cuatro bacterias más frecuentes. El *Staphylococcus coagulasa negativo* fue resistente a las penicilinas (100%), oxacilina (90%), gentamicina (85%), y 100% sensible a la vancomicina; el *Staphylococcus aureus* solo fue sensible a la vancomicina; y todas las cepas de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* fueron productoras de β lactamasas de espectro extendido.

**Conclusiones:** Se ha identificado la etiología y susceptibilidad antibiótica de los microorganismos aislados de los pacientes con sepsis neonatal confirmada internados en el Hospital Nacional “Arzobispo Loayza”. Estos resultados permiten actualizar el perfil microbiológico y patrón de sensibilidad encontrados en los centros de salud. Se recomienda la implementación de programas de vigilancia epidemiológica basada en este grupo poblacional.

**Palabras clave:** Sepsis neonatal, sepsis neonatal confirmada, sepsis neonatal temprana, sepsis neonatal tardía, hemocultivo, susceptibilidad antibiótica.

## ABSTRACT

**Objective:** Identify the etiology and antibiotic sensitivity of isolated microorganisms from blood cultures of patients with culture-proven neonatal sepsis hospitalized at the Hospital Nacional "Arzobispo Loayza" during the years 2010, 2011, 2012 and 2015.

**Methods:** Observational, descriptive, cross-sectional and retrospective study done in patients with culture-proven neonatal sepsis at the Hospital Nacional "Arzobispo Loayza". The Neonatology database was used to obtain the information on neonatal and maternal characteristics, and the Laboratory database for blood culture results. The frequency of isolated microorganisms and antimicrobial sensitivity was determined in relation to the neonatal characteristics (type of sepsis, birth weight, gestational age and intrauterine growth assessment).

**Results:** There were 16014 births throughout the study period, of which 326 had neonatal sepsis, resulting in an incidence of 20.4 cases per 1000 live births. Also, 200 blood cultures were performed from the total of newborns, of which 41 were positive for a microorganism. These 41 patients were part of the group of patients diagnosed at discharge of neonatal sepsis, and were therefore labeled as "culture-proven neonatal sepsis", with an incidence of 2.6 cases per 1000 live births. In them, 19,51% had early-onset sepsis and 80,59% had late-onset sepsis. Likewise, there were 39,1% female, 60,9% male; 53,6% with normal birth weight; 51% term newborns; and 85% adequate for gestational age. *Coagulase-negative Staphylococcus* was isolated from 56% of cases, followed by *Klebsiella pneumoniae* (9,76%), *Staphylococcus aureus* (9,76%), *Candida albicans* (4,88%), *Escherichia coli* (4,88%) and *Staphylococcus aureus* (9,76%) were isolated in 56% of the cases, followed by *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus spp.* (4.88%) and *Streptococcus a haemoliticus*, *Klebsiella oxytoca*, *Cardiobacterium haemoliticus* and *Acinetobacter* in 2.44%, for each microorganism. Highly resistant strains were obtained from the four most frequent isolated bacteria. *Coagulase-negative Staphylococcus* was resistant to penicillins (100%), oxacillin (90%), gentamicin (85%), and 100% vancomycin-sensitive; *Staphylococcus aureus* was only sensitive to vancomycin, and all *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* were extended-spectrum  $\beta$ -lactamases producing strains.

**Conclusions:** The etiology and antibiotic sensitivity of isolated microorganisms from patients with culture-proven neonatal sepsis was identified at the Hospital Nacional "Arzobispo Loayza". These results allow an update of the microbiological profile and sensitivity pattern found in health care centers. We recommend the implementation of epidemiological surveillance programs based on this population group.

**Keywords:** Neonatal sepsis, culture-proven neonatal sepsis, early-onset sepsis, late-onset sepsis, blood culture, antibiotic sensitivity.

## I. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas son una causa primordial de morbilidad y mortalidad en nuestro país, y en la edad pediátrica son la principal causa de hospitalizaciones que conllevan a elevados costos realizados por los establecimientos y el estado.

En este grupo de enfermedades se encuentra la sepsis, la cual puede afectar a todos los grupos etarios sin importar el sexo o etnia, con una gran carga de morbilidad y mortalidad. En el 2008, ocurrieron 8,7 millones de muertes en niños menores de 5 años a nivel mundial, de los cuales 68% (5,9 millones) fueron de causa infecciosa. De ese total de muertes, el 41% (3,5 millones) ocurrió en el periodo neonatal, siendo la tercera causa principal: la sepsis neonatal.<sup>(1)</sup> Así mismo, en el Perú, se ha reportado en el 2012, 5300 defunciones durante el primer mes de vida<sup>(2)</sup>, y de estas cerca del 20% son por sepsis.<sup>(3)</sup> Además, la mortalidad neonatal representa más del 50% de la mortalidad infantil. Si bien se ha observado una reducción significativa en la mortalidad a través de los años, esta continúa siendo un grave problema de salud pública.<sup>(2)</sup> Así mismo, las infecciones en el periodo neonatal ocupan el segundo lugar como causas de muerte, con una alta tasa de mortalidad neonatal causada - por lo general - por sepsis como condición principal.<sup>(2)</sup>

La implementación de las guías de manejo de sepsis junto con la administración temprana y apropiada de terapias esenciales ha mejorado el pronóstico de los pacientes de manera significativa.<sup>(4)</sup> Sin embargo, a pesar de estos avances en sepsis de la población pediátrica, la tasa de mortalidad permanece elevada, llegando al 40% en algunas cohortes.<sup>(5)</sup> Más aún, las guías no pueden ser implementadas en su totalidad en países de bajo y mediano ingreso, como el nuestro, debido a la baja disponibilidad de recursos.<sup>(6)</sup>

Así mismo, la comprensión de estas enfermedades es un proceso que se enriquece continuamente conforme avanza la investigación y el estudio de las mismas. Por ello, el estudio de la sepsis neonatal, problema de gran importancia en la salud pública de todos los países y que se encuentra incluido dentro de los *Objetivos del milenio* como parte de la disminución de la mortalidad en menores de 5 años, es necesaria para mantener información actualizada de la misma, poder implementar mejores manejos.

Para poder tener un mejor manejo, a pesar de las grandes deficiencias en nuestro sistema de salud, es menester conocer periódicamente la realidad problemática. Entre las décadas del 80 y 90, los agentes causantes predominantes de sepsis fueron las bacterias Gram negativas en países de alto poder monetario. Sin embargo, con cada año subsecuente, los reportes de casos de sepsis por bacterias Gram positivas han incrementado, ocurriendo en el año 2000 más del 50% de casos de sepsis por estas bacterias.<sup>(7)</sup>

Este cambio en el perfil microbiológico observado en los países desarrollados también ha ocurrido en nuestro país. Antes, en los Servicios de Neonatología, se aislaba mayor cantidad de microorganismos Gram negativos.<sup>(8)</sup> Sin embargo, Shimabuku *et al.*<sup>(8)</sup> ha reportado que las bacterias más frecuentes aisladas de

los pacientes con sepsis neonatal fueron de tipo Gram positivo, similar a lo reportado por Gonzáles Saravia.<sup>(9)</sup>

Por ello, el presente estudio tiene como objetivo identificar la etiología y susceptibilidad antibiótica de los microorganismos aislados en hemocultivo de los pacientes con sepsis neonatal confirmada, internados en el Hospital Nacional “Arzobispo Loayza” en los años 2010, 2011, 2012 y 2015. Cabe resaltar que la falta de datos en los años 2013 y 2014 se debe a la ausencia de resultados de hemocultivos: en el 2013, en la base de datos de laboratorio y, en el 2014, en la ausencia de datos del libro de nacimientos.



## II. MATERIALES Y MÉTODOS

Este fue un estudio de diseño observacional, alcance descriptivo, corte transversal y retrospectivo, realizado en los recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada internados en el Hospital Nacional “Arzobispo Loayza” durante los años 2010, 2011, 2012 y 2015. Se incluyeron en el análisis, a los pacientes con diagnóstico de egreso de sepsis neonatal que hayan obtenido al menos un hemocultivo positivo durante su hospitalización, en el cual se haya obtenido la identificación de un microorganismo y su patrón de sensibilidad antimicrobiana. Así mismo, se excluyeron a los pacientes en los cuales se haya perdido datos acerca de sus características neonatales principales (fecha de nacimiento, número de historia clínica, diagnósticos de egreso, fecha de registro de hemocultivo, peso al nacer y edad gestacional) y a los que tuvieron datos incoherentes.

Dentro de las variables de estudio, se analizó el tipo de sepsis, edad gestacional, peso al nacer, evaluación del crecimiento intrauterino, microorganismo aislado y patrón de sensibilidad; y se incluyeron las variables de sexo, presencia de comorbilidades, características maternas (ruptura prematura de membranas y controles prenatales), tipo de parto y condición de egreso para caracterizar a los pacientes reclutados.

En el Hospital Nacional “Arzobispo Loayza” (HNAL) se utiliza la ficha del Sistema Informático Perinatal (SIP) modificada por el Departamento de Pediatría para reunir los datos de los nacimientos y pacientes atendidos en el Servicio de Neonatología. En este documento se encuentran los datos básicos correspondientes a la atención del parto (edad gestacional, antropometría, hora y fecha de nacimiento), los antecedentes maternos y datos registrados durante la labor de parto. Luego del alta del paciente, los datos son vaciados en una base de datos virtual utilizada por el personal médico para agrupar la información, siendo más extensa en cuanto a los diagnósticos de los recién nacidos, y antecedentes maternos.

Esta base de datos fue solicitada al Servicio de Neonatología previa autorización por parte de la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación del hospital. Concomitantemente, se solicitó la base de datos de resultados de laboratorio al Servicio de Laboratorio mediante la aprobación directa del encargado.

Se realizó un filtrado manual de la base de datos del Servicio de Neonatología para obtener solo los datos de los pacientes con el diagnóstico de sepsis neonatal durante el periodo determinado y se seleccionaron las columnas que incluían las variables del estudio. Esto permitió crear una nueva base de datos específica para el estudio. Por otro lado, debido a la considerable extensión de la base de datos de Laboratorio, esta fue filtrada por el Servicio de Logística, Informática y Estadística para conseguir solo los resultados de hemocultivo durante el periodo de estudio.

Por último, la información obtenida a partir de las bases de datos permitió crear la base de datos general en dos hojas de cálculo de *Microsoft Excel*. Una hoja

fue utilizada para los resultados de hemocultivos y la otra para los datos de neonatología.

Para empezar, se hizo una limpieza general de la nueva base de datos de neonatología eliminando el ingreso duplicado de pacientes y corrigiendo los números de historia clínica duplicados. A su vez, se realizó una limpieza en la nueva base de datos de resultados de laboratorio para eliminar datos innecesarios.

Después de la depuración de datos, se verificó la coherencia de los mismos en relación a las variables del estudio y se insertaron columnas para determinar el tipo de sepsis neonatal, la clasificación de edad gestacional, la clasificación de peso al nacer, la evaluación de crecimiento intrauterino, el estado de los controles prenatales y la clasificación de ruptura de membranas en cada paciente. Con esto se obtuvieron los primeros datos acerca de las características neonatales y maternas de la población general.

Luego de verificar la integridad de los datos, se seleccionó a los pacientes de la base de datos de neonatología con diagnóstico de sepsis neonatal que tenían al menos un hemocultivo positivo registrado en la base de datos de resultados con la determinación del microorganismo aislado y del antibiograma. Esto fue posible mediante la correlación del número de historia clínica único de cada paciente que se encontraba consignado en ambas bases de datos.

Con dicha selección, se procedió a calcular la frecuencia de las características neonatales y maternas de las variables de estudio y luego, la muestra fue dividida de acuerdo al tipo de sepsis neonatal, edad gestacional, peso al nacer y evaluación del crecimiento intrauterino. De esta manera, los valores de agente etiológico y susceptibilidad antibiótica fueron vaciados en función a estos subgrupos. Por último, se dividió a los pacientes según el año en el que fueron hospitalizados y se procedió a un nuevo vaciado de los datos de agente etiológico y susceptibilidad antibiótica.

Con la finalidad de caracterizar a las variables, se utilizó estadística descriptiva para determinar la distribución de frecuencia de las mismas según los subgrupos y años en que se encuentre presente cada paciente. Todo procesamiento estadístico se realizó con el programa *Microsoft Excel*, y las variables estudiadas fueron expresadas en tablas y gráficos identificados claramente.

Se reservó en estricto privado la identidad de cada paciente incluido en el estudio, asignándose una numeración única a cada uno, siendo este el número de historia clínica. Al ser un estudio de tipo retrospectivo que recopiló información de bases de datos, los alcances de la misma no atentan contra el principio de autonomía de los pacientes.

### III. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio hubo 16014 recién nacidos en el Hospital Nacional “Arzobispo Loayza”, de los cuales 4082 fueron atendidos en el 2010, 4092 en el 2011, 4016 en el 2012 y 3824 en el 2015. De todos ellos se identificaron 326 (2,04%) neonatos con diagnóstico de egreso de sepsis neonatal. También se calculó la incidencia de casos de sepsis neonatal que se detalla en la Tabla 1.

**Tabla 1: Neonatos atendidos según el diagnóstico de egreso de sepsis neonatal**

Año	Con diagnóstico de sepsis neonatal		Sin diagnóstico de sepsis neonatal		Incidencia de sepsis neonatal* (n/N)*1000
	%	(n/N)	%	(m/N)	
<b>2010</b>	2,13	(87/4082)	97,87	(3995/4082)	21,3
<b>2011</b>	1,98	(81/4092)	98,02	(4011/4092)	19,8
<b>2012</b>	2,42	(97/4016)	97,58	(3919/4016)	24,2
<b>2015</b>	1,60	(61/3824)	98,40	(3763/3824)	16
<b>Total</b>	2,04	(326/16014)	97,96	(15668/16014)	20,4

\* Incidencia por 1000 nacidos vivos.

Fuente: Datos obtenidos por el autor, HNAL 2010 - 2015.

Además, durante este periodo de estudio se realizaron 200 (1,25%) hemocultivos, obteniendo 41 (20,50%) con resultados positivos y 159 (79,50%) con resultados negativos.

En el 2010, se encontró una frecuencia relativa de hemocultivos con resultados positivos del 9,09% (2/22 hemocultivos), en el 2011 incrementó al 20,83% (5/24 hemocultivos), para el 2012 llegó al 21,74% (10/46 hemocultivos) y, por último, en el 2015 alcanzó un 22,22% (24/108 hemocultivos). Adicionalmente, se determinó la incidencia de sepsis neonatal confirmada por año de estudio, como se observa en la Tabla 2.

**Tabla 2: Hemocultivo en los neonatos atendidos**

Año	Resultado de hemocultivo				Incidencia sepsis neonatal confirmada* (n/N)*1000
	Positivo		Negativo		
	%	(n/M)	%	(n/M)	
<b>2010</b>	9,09	(2/22)	90,91	(20/22)	0,5
<b>2011</b>	20,83	(5/24)	79,17	(19/24)	1,2
<b>2012</b>	21,74	(10/46)	78,26	(36/46)	2,5
<b>2015</b>	22,22	(24/108)	77,78	(84/108)	6,3
<b>Total</b>	20,50	(41/200)	79,50	(159/200)	2,6

\* Incidencia por 1000 nacidos vivos.

Fuente: Datos obtenidos por el autor, HNAL 2010 - 2015.

Los 41 neonatos con resultado positivo forman parte del grupo con “diagnóstico de egreso de sepsis neonatal”, representando el 12,58% (41/326 pacientes); por lo que, fueron determinados como “sepsis neonatal confirmada”. Estos 41 neonatos son el grupo objetivo del estudio. Luego, se examinaron sus datos para corroborar el llenado completo y adecuado, y se revisó que la fecha de obtención

del hemocultivo haya sido durante el periodo neonatal, confirmándose los criterios de inclusión.

Cabe resaltar que el 11,96% (39/326 pacientes) de los pacientes con “diagnóstico de egreso de sepsis neonatal” tuvo un resultado de hemocultivo negativo. Del total de hemocultivos evaluados, 120 fueron obtenidos de neonatos cuyo diagnóstico de egreso no incluyó el de sepsis neonatal; por lo que, permanecieron como “neonatos potencialmente infectados”. (Tabla 3 y Gráfico 1).

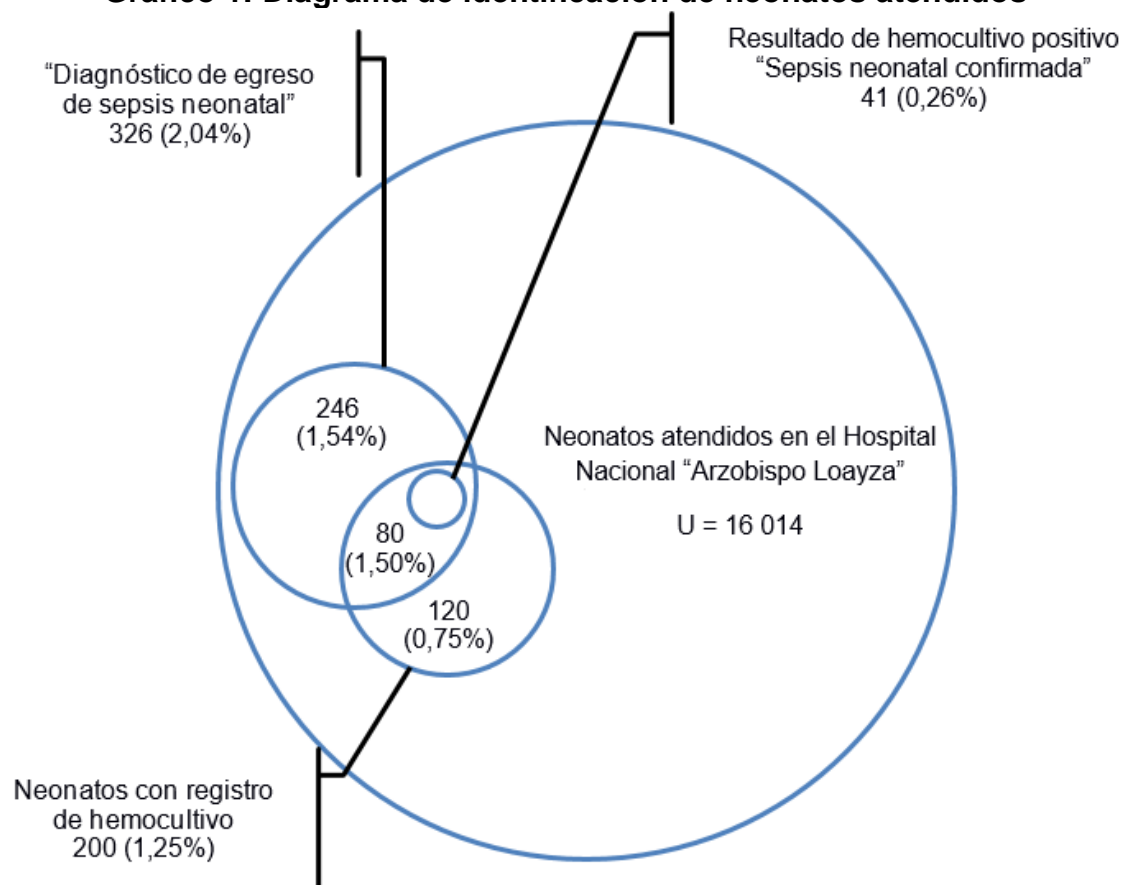
En los pacientes con “diagnóstico de egreso de sepsis neonatal” se encontraron 246 que no presentaron registro de toma de hemocultivo según la base de resultados del laboratorio utilizado: 82 pacientes en el año 2010, 70 pacientes tanto en el año 2011 como en el 2012 y 24 en el año 2015. Como se ha mencionado en la metodología, la base de datos de laboratorio recopiló los resultados de los hemocultivos realizados en el periodo de estudio directamente del sistema de laboratorio para datos actuales y del registro histórico de laboratorio para datos con mayor antigüedad; por ende, esta cifra de pacientes sin registro podría deberse a pérdida de información o recopilación. Sin embargo, se intentó rescatar dicha información mediante el uso del programa de recopilación de resultados de laboratorio utilizado por el hospital, con el cual solo se pudieron obtener resultados de hemocultivos del año 2015, lo que representa un número de registros perdidos o hemocultivos no realizados menor en comparación al resto de años (Tabla 3).

**Tabla 3: Neonatos atendidos según el diagnóstico de sepsis neonatal y el resultado de hemocultivos**

Hemocultivo	Con diagnóstico de sepsis neonatal		Sin diagnóstico de sepsis neonatal	
	%	(n/N)	%	(n/N)
<b>Resultado positivo</b>	12,58	(41/326)		
<b>Resultado negativo</b>	11,96	(39/326)	0,76	(120/15688)
<b>No se realizó/registró hemocultivo</b>	75,46	(246/326)	99,24	(15568/15688)

Fuente: Datos obtenidos por el autor, HNAL 2010 - 2015.

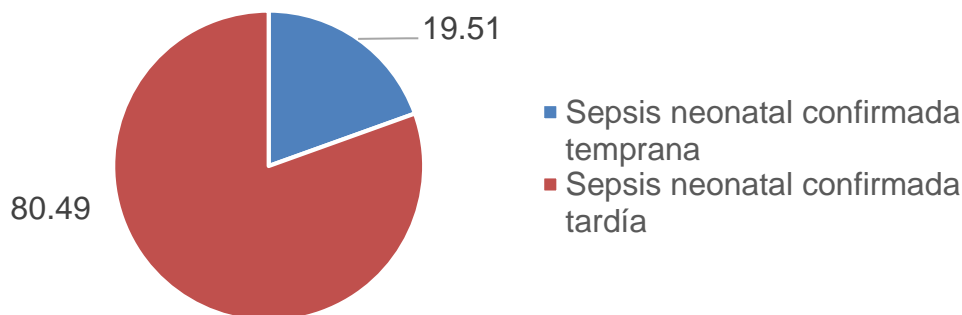
**Gráfico 1: Diagrama de identificación de neonatos atendidos**



Fuente: Datos obtenidos por el autor, HNAL 2010 - 2015.

Con respecto al tipo de sepsis neonatal, de los 41 pacientes con sepsis neonatal confirmada se obtuvo que el 19,51% (8/41 pacientes) fue clasificado como sepsis neonatal de tipo temprana o precoz, en comparación con un 80,49% (33/41 pacientes) que fue de tipo tardía (Gráfico 2). Entonces, en cada 1000 nacidos vivos una tasa de 0.5 corresponde a la sepsis neonatal temprana y 2,1 a la tardía.

**Gráfico 2: Tipo de sepsis neonatal de los pacientes con sepsis neonatal confirmada \***



\* Datos presentados como porcentaje.

Fuente: Datos obtenidos por el autor, HNAL 2010 - 2015.

En la Tabla 4, se expresan las características neonatales generales de los 41 pacientes con “sepsis neonatal confirmada”. El sexo femenino representó el 39,02% (16/41 pacientes) y el masculino un 60,98% (25/41), con una relación de 1:1,5 respectivamente. En el grupo total de neonatos evaluados, existen 31 pacientes que no contaron con el dato de sexo; sin embargo, ninguno fue parte del grupo “sepsis neonatal confirmada”.

**Tabla 4: Características neonatales de los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada**

Características	%	(n/N)	% del total	(q/Q)
<b>NEONATALES</b>				
<b>Sexo</b>				
Femenino	39,02	(16/41)	0,20	(16/7808)
Masculino	60,98	(25/41)	0,31	(25/8175)
<b>Clasificación del peso al nacer</b>				
Normosómico	53,66	(22/41)	0,16	(22/13809)
Bajo peso	24,39	(10/41)	1,23	(10/814)
Muy bajo peso	9,76	(4/41)	2,76	(4/145)
Extremado bajo peso	12,20	(5/41)	6,25	(5/80)
<b>Clasificación de la edad gestacional</b>				
A término	51,22	(21/41)	0,14	(21/14762)
Prematuro leve	14,63	(6/41)	0,82	(6/733)
Prematuro moderado	19,51	(8/41)	3,98	(8/201)
Prematuro extremo	12,20	(5/41)	7,46	(5/67)
Prematuro muy extremo	2,44	(1/41)	2,86	(1/35)
<b>Evaluación del crecimiento intrauterino</b>				
Adecuado para edad gestacional (AEG)	85,37	(35/41)	0,26	(35/13243)
Pequeño para edad gestacional (PEG)	14,63	(6/41)	0,41	(6/1448)
<b>Estado de egreso</b>				
Vivo	34,15	(14/41)	0,39	(14/3574)
Fallecido	4,88	(2/41)	11,76	(2/17)
Sin datos	60,98	(25/41)	0,20	(25/12416)

Fuente: Datos obtenidos por el autor, HNAL 2010 – 2015.

Así mismo, al evaluar a la población según el peso al nacer, el 53,66% (22/41 pacientes) resultaron ser neonatos normosómicos, un 24,39% (10/41 pacientes) presentó bajo peso al nacer, el 9,76% (4/41 pacientes) tuvo muy bajo peso al nacer y el 12,20% (5/41 pacientes) nació con extremado bajo peso. Por otro lado, al comparar este grupo de pacientes con el total de recién nacidos, se obtuvo que el 6,25% (5/80 pacientes), el 2,76% (4/145 pacientes), el 1,23% (10/814 pacientes) y el 0,16% (22/13809 pacientes) de los neonatos con extremado bajo peso, muy bajo peso, bajo peso y normosómicos, respectivamente, tuvieron diagnóstico de “sepsis neonatal confirmada”. Del total de neonatos, hubo 1139 que fueron macrosómicos y 27 en los que no se identificó el peso al nacer, ninguno de los cuales tuvo un hemocultivo positivo.

Según su edad gestacional, el 51,22% (21/41 pacientes) de pacientes resultó ser a término; el 14,63% (6/41 pacientes), prematuros leve; el 19,51% (8/41 pacientes), prematuros moderado; el 12,20% (5/41 pacientes), prematuros extremo; y el 2,44% (1/41 pacientes), prematuro muy extremo. No obstante, al

extrapolar dicha comparación en el total de recién nacidos atendidos, según su edad gestacional, se obtuvo una relación inversa a la anteriormente presentada. El 2,86% (1/31 pacientes), el 7,46% (5/67 pacientes), el 3,98% (8/201 pacientes), el 0,82% (6/733 pacientes) y el 0,14% (21/14762) de neonatos con prematuridad muy extrema, extrema, moderada, leve y a término, respectivamente, tuvieron diagnóstico de “sepsis neonatal confirmada”. Se encontraron 186 neonatos postmaduros y 30 neonatos sin datos acerca de la edad gestacional que no estuvieron en el grupo “sepsis neonatal confirmada”.

En la evaluación del crecimiento intrauterino de los pacientes con sepsis neonatal confirmada, no se encontraron pacientes con clasificación de grandes para edad gestacional (GEG), a pesar de que se identificaron a 1293 neonatos como GEG; por otro lado, el 85,37% (35/41 pacientes) resultó ser adecuado para la edad gestacional (AEG) y el 14,63% (6/41 pacientes) fue pequeño para la edad gestacional (PEG). Al igual que las relaciones anteriormente mencionadas con respecto a la clasificación del peso y edad gestacional en comparación con el total de neonatos atendidos, se observa que el 0,41% (6/1448 pacientes) de PEG y el 0,26% (35/13243) de AEG tuvieron diagnóstico de “sepsis neonatal confirmada”. Los 27 neonatos sin datos acerca del peso al nacer, junto con los otros 30 neonatos sin edad gestacional mencionados anteriormente impidieron el cálculo de la evaluación de crecimiento intrauterino de los mismos.

Por último, el 34,15% (14/41 pacientes) tuvo un egreso en condición de vivo, en contraste con la condición de fallecido en un 4,88% (2/41 pacientes), representando este último al 11,76% del total de fallecidos en todos los recién nacidos atendidos (2/17 fallecidos); 25 pacientes en el grupo de los 41 con sepsis neonatal confirmada no presentaron datos de egreso. A su vez, hubo cuatro pacientes que fueron referidos desde otro centro de salud y otros tres que fueron referidos hacia otro establecimiento de salud, los cuales no formaron parte del grupo “sepsis neonatal confirmada”.

En la Tabla 5, se muestran los datos de las características maternas de los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada, los cuales comprenden el tipo de parto, el estado del control prenatal y la presencia de ruptura de membranas. En cuanto al tipo de parto, el 39,02% (16/41 pacientes) nació de parto eutócico, el 26,83% (11/41 pacientes) nació por cesárea de emergencia, el 24,39% (10/41 pacientes) nació por cesárea no especificada, el 7,32% (3/41 pacientes) nació por cesárea electiva y el 2,44% (1/41 pacientes) nació por parto vaginal podálico. De la totalidad de partos, hubo tres que utilizaron Fórceps y 27 sin datos acerca del tipo de parto; sin embargo, ninguno de estos casos se presentó en los pacientes para este estudio. Por otro lado, al evaluarse con todos los recién nacidos atendidos, la presencia de sepsis neonatal confirmada representó el 0,16% (16/10002 pacientes), 1,12% (11/984 pacientes), 0,22% (10/4513 pacientes), 0,62% (3/483 pacientes) y 50% (1/2 pacientes) según el parto eutócico, cesárea de emergencia, cesárea no especificada, cesárea electiva y parto podálico, respectivamente; siendo el valor absoluto del último a un paciente con sepsis neonatal confirmada de un total de dos partos podálicos en todo el periodo de estudio.

**Tabla 5: Características maternas de los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada**

Características	%	(n/N)	% del total	(q/Q)
<b>MATERNAS</b>				
<b>Tipo de parto</b>				
Eutócico	39,02	(16/41)	0,16	(16/10002)
Cesárea de emergencia	26,83	(11/41)	1,12	(11/984)
Cesárea no especificada	24,39	(10/41)	0,22	(10/4513)
Cesárea electiva	7,32	(3/41)	0,62	(3/483)
Podálico	2,44	(1/41)	50	(1/2)
<b>Controles prenatales</b>				
Adecuado	48,78	(20/41)	0,16	(20/12550)
Inadecuado	51,22	(21/41)	0,61	(21/3424)
<b>Ruptura de membranas</b>				
No ruptura de membranas	73,17	(30/41)	0,24	(30/12659)
No ruptura prolongada de membranas (< 18 horas)	17,07	(7/41)	0,24	(7/2888)
Ruptura prolongada de membranas (≥ 18 horas)	9,76	(4/41)	0,86	(4/467)

Fuente: Datos obtenidos por el autor, HNAL 2010 – 2015.

Otro aspecto evaluado fue el control prenatal; en el cual, 48,78% (20/41 pacientes) tuvo un control adecuado y 51,22% (21/41 pacientes) fue inadecuado. Paralelamente a lo encontrado, se encontró que el 0,61% (21/3424 pacientes) de todos los pacientes con un control prenatal inadecuado tuvo un diagnóstico de sepsis neonatal confirmada, en comparación con sólo un 0,16% (20/12550 pacientes) que sí tuvieron un control prenatal adecuado, equivalente a seis o más controles prenatales.

Finalmente, se encontró que el 73,17% (30/41 pacientes) de pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada no sufrió de ruptura prematura de membranas, el 17,07% (7/41 pacientes) sí presentó ruptura de membranas con una duración menor a 18 horas y sólo el 9,76% (4/41 pacientes) presentó ruptura prolongada de membranas (≥ 18 horas). Incluso, se observó que de todos los neonatos con ruptura prolongada de membranas, el 0,86% (4/467 pacientes) tuvo diagnóstico de sepsis neonatal confirmada en comparación con un 0,24% (7/2888 pacientes) de los pacientes que presentaron ruptura no prolongada de membranas, y frente a un 0,24% (30/12659 pacientes) de pacientes sin ruptura de membranas.

También se determinó la frecuencia de comorbilidad en los pacientes con “sepsis neonatal confirmada” y se evaluó según el tipo de sepsis neonatal. De los 41 pacientes con sepsis neonatal confirmada, solo 22 tuvieron un registro de comorbilidad; de estos pacientes, el 31,82% (7/22 pacientes) sufrió de síndrome de dificultad respiratoria seguido por un 27,27% (6/22 pacientes) que presentó hipoglicemia y un 22,73% (5/22 pacientes) con hipocalcemia. De acuerdo al tipo de sepsis neonatal, en los pacientes con “sepsis neonatal temprana”, la comorbilidad más frecuente fue la hipoglicemia neonatal en un 60% (1/5); y en el grupo de sepsis neonatal tardía fue el síndrome de dificultad respiratoria en un 35,29% (6/17). Las otras comorbilidades se detallan en la Tabla 6.



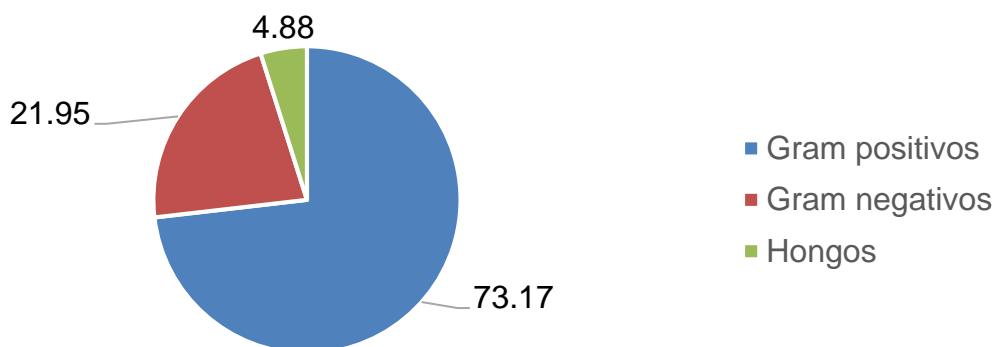
**Tabla 6: Comorbilidades asociadas en los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada**

Comorbilidades	%	(n/N)	% del total	Sepsis neonatal			
				Temprana		Tardía	
				%	(n/N)	%	(n/N)
Síndrome de dificultad respiratoria	31,82	(7/22)	4,67	20	(1/5)	35,29	(6/17)
<b>Trastornos metabólicos</b>							
Hipoglicemia neonatal	27,27	(6/22)	4,20	60	(3/5)	11,76	(2/17)
Hipocalcemia	22,73	(5/22)	9,43	20	(1/5)	23,53	(4/17)
Anemia	13,63	(3/22)	8			17,65	(3/17)
Hemorragia intraventricular	13,63	(3/22)	7			17,65	(3/17)
<b>Cardiopatías congénitas</b>							
Comunicación interauricular	9,09	(2/22)	10,53			11,76	(2/17)
Persistencia del conducto arterioso	9,09	(2/22)	4,17			11,76	(2/17)
Ictericia neonatal	9,09	(2/22)	1,54			11,76	(2/17)
Retinopatía de la prematuridad	9,09	(2/22)	4,44			11,76	(2/17)
<b>Asfixia neonatal</b>							
Asfixia neonatal leve	4,55	(1/22)	100			5,88	(1/17)
Asfixia neonatal severa	4,55	(1/22)	50			5,88	(1/17)
Convulsiones	4,55	(1/22)	14,29	20	(1/5)		
Displasia broncopulmonar neonatal	4,55	(1/22)	7,69			5,88	(1/17)
Enfermedad de membrana hialina	4,55	(1/22)	50	20	(1/5)		
Enterocolitis necrotizante	4,55	(1/22)	6,25			5,88	(1/17)
Taquipnea transitoria del recién nacido	4,55	(1/22)	1,82				
Otros	45,45	(10/22)		80	(4/5)	41,18	(7/17)

Fuente: Datos obtenidos por el autor, HNAL 2010 - 2015.

De esta manera, luego de describir las características del grupo de estudio, los resultados de los hemocultivos positivos encontrados mediante identificación microscópica son: 73,17% (30/41 hemocultivos) Gram positivo, 21,95% (9/41 hemocultivos) Gram negativo y 4,88% (2/41 hemocultivos) hongos (Gráfico 3).

**Gráfico 3: Tipo de microorganismo aislado en los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada \***

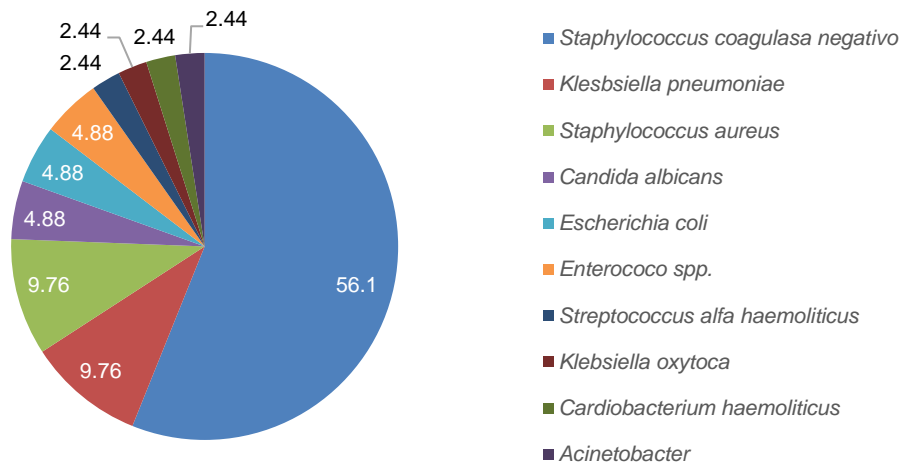


\* Datos presentados como porcentaje.

Fuente: Datos obtenidos por el autor, HNAL 2010 - 2015.

En el Gráfico 4 se describen los microorganismos aislados: 23 cepas de *Staphylococcus coagulasa negativo* (56,10%), cuatro de *Klebsiella pneumoniae* (9,76%), cuatro de *Staphylococcus aureus* (9,76%), dos de *Candida albicans* (4,88%), dos de *Escherichia coli* (4,88%), dos de *Enterococo spp.* (4,88%), una cepa de *Streptococcus α haemoliticus* (2,44%), una de *Klebsiella oxytoca* (2,44%), una de *Cardiobacterium haemoliticus* (2,44%) y una de *Acinetobacter* (2,44%). Con esta tabla se identificaron las cuatro bacterias aisladas más frecuentes. Este dato servirá posteriormente para el análisis de susceptibilidad antibiótica. Para información más detallada, véase Anexo 2.

**Gráfico 4: Microorganismos aislados en los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada \***



\* Datos presentados como porcentaje.  
Fuente: Datos obtenidos por el autor, HNAL 2010 - 2015.

Luego de la determinación de los microorganismos, se clasificaron según la frecuencia y el año en el que fueron encontrados. En el 2010, hubo dos hemocultivos positivos en los pacientes con “sepsis neonatal confirmada”, ambos con aislamiento de *Staphylococcus aureus*. En cambio, desde el año 2011 en adelante, el microorganismo más frecuente fue el *Staphylococcus coagulasa negativo*, representando en el 2011 un 40% (2/5 hemocultivos), seguido por el *Staphylococcus aureus* (1/5 hemocultivos), el *Streptococcus α haemoliticus* (1/5 hemocultivos) y el *Acinetobacter* (1/5 hemocultivos) en un 20% cada uno. En el 2012, el *Staphylococcus coagulasa negativo* representó el 70% (7/10 hemocultivos) de aislamientos, en segundo lugar se aisló a la *Candida albicans* (20%) en dos hemocultivos y al *Cardiobacterium haemoliticus* (10%) en tercer lugar, habiéndose identificado un solo hemocultivo positivo. Por último, en el 2015 se obtuvo la mayor cantidad de resultados positivos en comparación con el resto de años, donde el *Staphylococcus coagulasa negativo* representó el 58,33% (14/24 hemocultivos); la *Klebsiella pneumoniae* el 16,67% (4/24 hemocultivos); el *Enterococo spp.* y la *Escherichia coli* el 8,33% (2/24 hemocultivos), cada uno; el *Staphylococcus aureus* el 4,17% (1/24 hemocultivos) y se obtuvo solo un hemocultivo con aislamiento de *Klebsiella oxytoca* (4,17%) (Tabla 7).

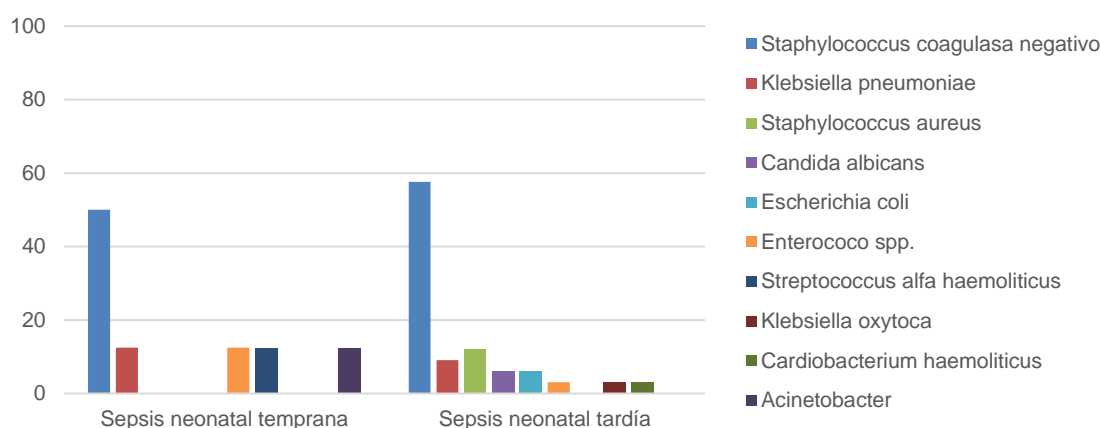
**Tabla 7: Microorganismos aislados por año en los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada**

Año de estudio											
2010			2011			2012			2015		
Microorganismo	%	(n/N)	Microorganismo	%	(n/N)	Microorganismo	%	(n/N)	Microorganismo	%	(n/N)
S. aureus	100	(2/2)	S. coagulasa negativo	40	(2/5)	S. coagulasa negativo	70	(7/10)	S. coagulasa negativo	58,33	(14/24)
			S. aureus	20	(1/5)	C. albicans	20	(2/10)	K. pneumoniae	16,67	(4/24)
			S. α haemoliticus	20	(1/5)	Cardiobacterium haemoliticus	10	(1/10)	Enterococo spp.	8,33	(2/24)
			Acinetobacter	20	(1/5)	E. coli	8,33	(2/24)			
								S. aureus	4,17	(1/24)	
								K. oxytoca	4,17	(1/24)	

Fuente: Datos obtenidos por el autor, HNAL 2010 - 2015.

En cuanto a la identificación de microorganismos aislados según el tipo de sepsis neonatal, se observó al *Staphylococcus coagulasa negativo* en el 50% (4/8 hemocultivos) de los pacientes con sepsis neonatal temprana y 57,58% (19/33 hemocultivos) de los pacientes con sepsis neonatal tardía. El resto de microorganismos, como la *Klebsiella pneumoniae*, el *Enterococo spp.*, el *Streptococcus α haemoliticus* y el *Acinetobacter* estuvieron presentes en el 12,50% (1/8 hemocultivos) de pacientes con sepsis neonatal temprana para cada microorganismo. No obstante, tras evaluar al grupo de sepsis neonatal tardía, se aislaron cepas de *Staphylococcus aureus* en un 12,12% (4/33 hemocultivos) y de *Klebsiella pneumoniae* en un 9,09% (3/33 hemocultivos); *Escherichia coli* y *Candida albicans* en el 6,06% (2/33 hemocultivos) para cada microorganismo; y *Enterococo spp.*, *Klebsiella oxytoca* y *Cardiobacterium haemoliticus* en el 3,03% (1/33 hemocultivos), cada uno (Gráfico 5). Para información más detallada, véase Anexo 3.

**Gráfico 5: Microorganismos aislados según el tipo de sepsis neonatal en los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada \***



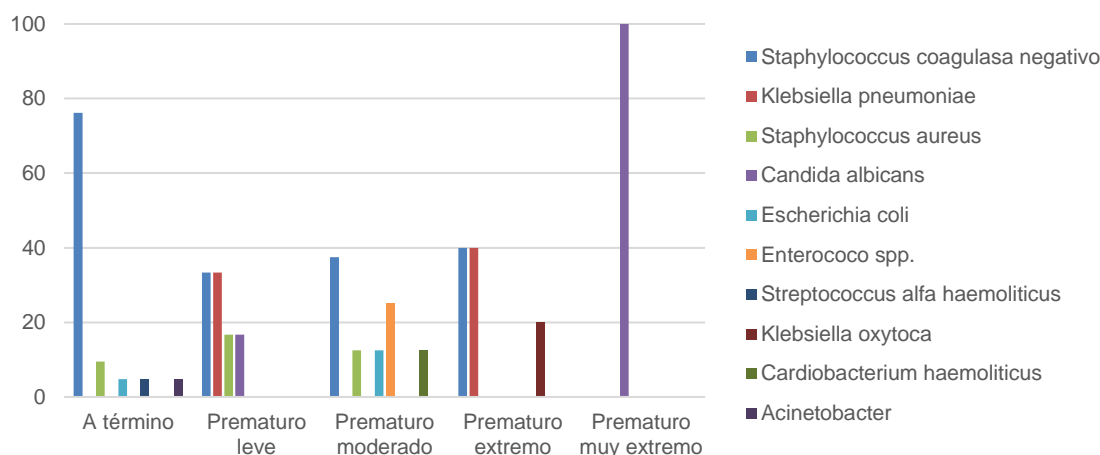
\* Datos presentados en porcentaje.

Fuente: Datos obtenidos por el autor, HNAL 2010 - 2015.

En el Gráfico 6 se ordenaron a los microorganismos de acuerdo a la clasificación de edad gestacional: en los pacientes a término, el *Staphylococcus coagulasa negativo* representó el 76,19% (16/21 hemocultivos), el *Staphylococcus aureus* el 9,52% (2/21 hemocultivos), y *Escherichia coli*, *Streptococcus α haemoliticus* y

*Acinetobacter* el 4,76% (1/21 hemocultivos) cada uno. En el grupo de prematuros leve se identificaron seis hemocultivos, dos con aislamiento de *Staphylococcus coagulasa negativo* (33,33%), dos de *Klebsiella pneumoniae* (33,33%), uno con *Staphylococcus aureus* (16,67%) y uno con *Candida albicans* (16.67%). Por otro lado, en el grupo de prematuros moderado, se obtuvieron ocho hemocultivos: 37,50% *Staphylococcus coagulasa negativo* (3/8 hemocultivos), 25% *Enterococo spp.* (2/8 hemocultivos) y 12,50% *Staphylococcus aureus* (1/8 hemocultivos), 12,50% *Escherichia coli* (1/8 hemocultivos), y 12,50% *Cardiobacterium haemoliticus* (1/8 hemocultivos). Después, en los prematuros extremo, el 40% de los aislados presentó *Staphylococcus coagulasa negativo* (2/5 hemocultivos), *Klebsiella pneumoniae* (2/5 hemocultivos), y en el 20% restante (1/5 hemocultivos) *Klebsiella oxitoca*. Por último, en el grupo de prematuros muy extremo, se obtuvo un hemocultivo positivo a *Candida albicans*. Para información más detallada, véase Anexo 4.

**Gráfico 6: Microorganismos aislados según la clasificación de edad gestacional en los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada \***

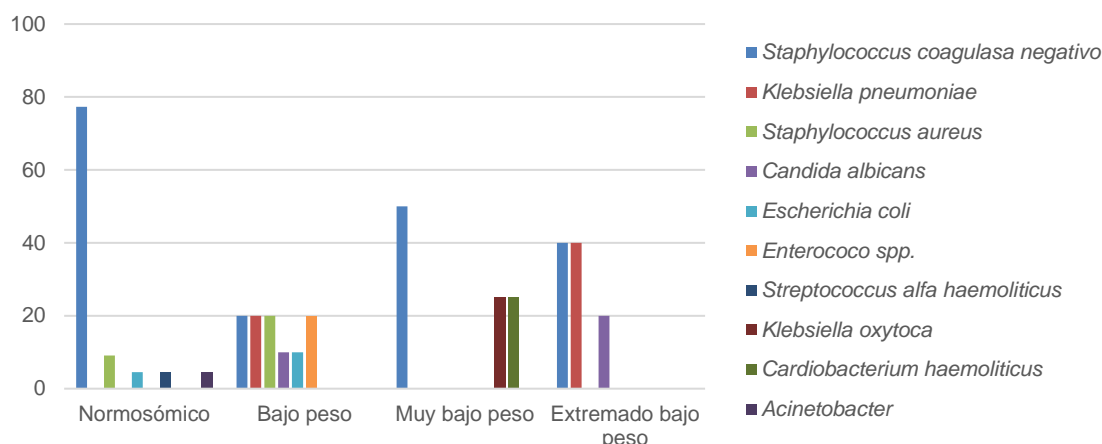


\* Datos presentados en porcentaje.

Fuente: Datos obtenidos por el autor, HNAL 2010 - 2015.

Según el peso al nacer, se encontró que en los pacientes normosómicos, el 77,27% (17/22 hemocultivos) fue positivo a *Staphylococcus coagulasa negativo*, el 9,09% (2/22 hemocultivos) lo fue para *Staphylococcus aureus* (2/22 hemocultivos) y el 4,55% (1/22 hemocultivos) lo fue tanto para *Escherichia coli*, como para *Streptococcus α haemoliticus* y *Acinetobacter*, cada uno. Del mismo modo, en los pacientes con bajo peso al nacer se aisló en un 20% (2/10 hemocultivos) *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Enterococo spp.*, cada uno; solo en un 10% (1/10 hemocultivos) se aisló tanto *Candida albicans* como *Escherichia coli*. De modo similar, en el grupo de pacientes con muy bajo peso al nacer, se obtuvo cuatro hemocultivos positivos, de los cuales dos (50%) fueron positivos a *Staphylococcus coagulasa negativo*; uno (25%) fue positivo para *Klebsiella oxitoca* y uno (25%) para *Cardiobacterium haemoliticus*. Finalmente, en los 5 pacientes con extremado bajo peso al nacer, se aisló *Staphylococcus coagulasa negativo* y *Klebsiella pneumoniae* en el 40% (2/5 hemocultivos), cada uno; y solo una cepa de *Candida albicans* (20%) (Gráfico 7). Para información más detallada, véase Anexo 5.

**Gráfico 7: Microorganismos aislados según la clasificación de peso al nacer en los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada \***

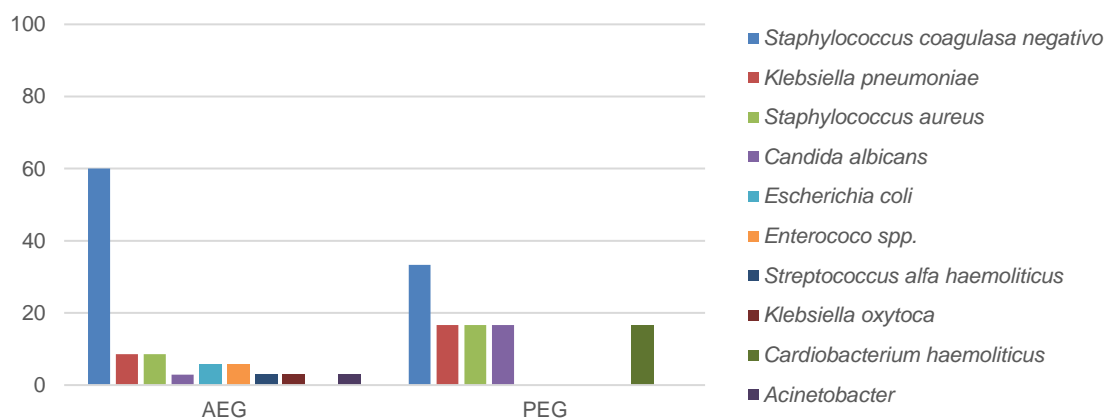


\* Datos presentados en porcentaje.

Fuente: Datos obtenidos por el autor, HNAL 2010 - 2015.

Finalmente, se clasificó a los microorganismos según la evaluación del crecimiento intrauterino y se encontró que hubo 35 hemocultivos positivos en los pacientes AEG; en los cuales, el 60% (21/35 hemocultivos) fue para *Staphylococcus coagulasa negativo*, seguido por un 8,57% (3/35 hemocultivos) para *Klebsiella pneumoniae*, 8,57% (3/35 hemocultivos) para *Staphylococcus aureus*, 5,71% (2/35 hemocultivos) tanto para *Escherichia coli* como para *Enterococo spp.*, y un 2,86% (1/35 hemocultivos) para *Candida albicans*, para *Streptococcus α haemoliticus*, para *Klebsiella oxytoca* y para *Acinetobacter*, cada uno. Por el contrario, en los pacientes PEG, solo se registraron seis hemocultivos positivos, de los cuales, en el 33,33% (2/6 hemocultivos) se aisló *Staphylococcus coagulasa negativo*, y en el resto (4/6 hemocultivos) se aisló *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* y *Cardiobacterium haemoliticus*, representando el 16,67% (1/6 hemocultivos), cada uno (Gráfico 8). Para información más detallada, véase Anexo 6.

**Gráfico 8: Microorganismos aislados según la evaluación del crecimiento intrauterino en pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada \***



\* Datos presentados en porcentaje.

Fuente: Datos obtenidos por el autor, HNAL 2010 - 2015.

En el Gráfico 4 se había identificado a todos los microorganismos aislados de los pacientes con sepsis neonatal confirmada. En este se señalaron las 4 bacterias más frecuentes: el *Staphylococcus coagulasa negativo*, la *Klebsiella pneumoniae*, el *Staphylococcus aureus* y la *Escherichia coli*. Posteriormente, se determinó la susceptibilidad antibiótica de las mismas.

Con respecto al patrón de sensibilidad del *Staphylococcus coagulasa negativo*, se evaluó a 23 cepas y se obtuvo un alto grado de resistencia hacia los betalactámicos, con un 100% de resistencia hacia la penicilina, amoxicilina y ampicilina, y una resistencia del 92,31% para la agrupación de amoxicilina con ácido clavulánico y 90,91% para la oxacilina. Así mismo, la gentamicina tuvo un grado de resistencia del 85,71%. En cambio, la vancomicina, teicoplanina y linezolid tuvieron 100% de sensibilidad frente a este microorganismo (Tabla 8).

**Tabla 8: Susceptibilidad antibiótica del *Staphylococcus coagulasa negativo* en pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada**

Antibiótico	N° de cepas probadas	Sensibles		Resistentes	
		%	(n/N)	%	(n/N)
Penicilina	18			100	(18/18)
Amoxicilina	15			100	(15/15)
Ampicilina	17			100	(17/17)
Ampicilina / Sulbactam	11			100	(11/11)
Eritromicina	17			100	(17/17)
Estreptomina	1			100	(1/1)
Sulfamethoxazole / Trimethoprim	22	4,54	(1/22)	95,45	(21/22)
Amoxicilina / Ác. Clavulánico	13	7,69	(1/13)	92,31	(12/13)
Oxacilina	22	9,09	(2/22)	90,91	(20/22)
Cloranfenicol	8	12,50	(1/8)	87,50	(7/8)
Gentamicina	21	14,29	(3/21)	85,71	(18/21)
Clindamicina	19	15,79	(3/19)	84,21	(16/19)
Ciprofloxacino	21	57,14	(12/21)	42,86	(9/21)
Rifampicina	22	77,27	(17/22)	22,73	(5/22)
Levofloxacino	7	100	(7/7)		
Linezolid	12	100	(12/12)		
Teicoplanina	21	100	(21/21)		
Vancomicina	23	100	(23/23)		

Fuente: Datos obtenidos por el autor, HNAL 2010 - 2015.

En cuanto a la *Klebsiella pneumoniae*, de las cuatro cepas evaluadas, el 100% fueron resistentes a los betalactámicos, incluidas las amino penicilinas y cefalosporinas, y resistentes a la gentamicina y Ciprofloxacino. No obstante, hubo 100% de sensibilidad hacia la amikacina y carbapenems (Tabla 9).

**Tabla 9: Susceptibilidad antibiótica de la *Klebsiella pneumoniae* en pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada**

Antibiótico	N° de cepas probadas	Sensibles		Resistentes	
		%	(n/N)	%	(n/N)
Ampicilina	4			100	4/4
Ampicilina / Sulbactam	4			100	4/4
Gentamicina	4			100	4/4
Cefalotina	4			100	4/4
Cefotaxina	4			100	4/4
Cefuroxima	4			100	4/4
Ciprofloxacino	4			100	4/4
Sulfamethoxazole / Trimethoprim	4			100	4/4
Levofloxacino	1	100	1/1		
Imipenem	3	100	3/3		
Meropenem	3	100	3/3		
Amikacina	4	100	4/4		

Fuente: Datos obtenidos por el autor, HNAL 2010 - 2015.

El siguiente microorganismo más frecuente fue el *Staphylococcus aureus*, del cual se evaluó cuatro cepas, y obtuvo un 100% de resistencia hacia todos los betalactámicos y gentamicina, y 75% de resistencia al Ciprofloxacino; no obstante, presentó un 100% de sensibilidad hacia la vancomicina y linezolid (Tabla 10).

**Tabla 10: Susceptibilidad antibiótica del *Staphylococcus aureus* en pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada**

Antibiótico	N° de cepas probadas	Sensibles		Resistentes	
		%	(n/N)	%	(n/N)
Penicilina	2			100	(2/2)
Ampicilina	1			100	(1/1)
Amoxicilina	1			100	(1/1)
Amoxicilina / Ác. Clavulánico	1			100	(1/1)
Ampicilina / Sulbactam	1			100	(1/1)
Oxacilina	2			100	(2/2)
Gentamicina	4			100	(4/4)
Eritromicina	3			100	(3/3)
Clindamicina	4			100	(4/4)
Rifampicina	2			100	(2/2)
Sulfamethoxazole / Trimethoprim	3			100	(3/3)
Ciprofloxacino	4	25	(1/4)	75	(3/4)
Cloranfenicol	3	66,67	(2/3)	33,33	(1/3)
Linezolid	1	100	(1/1)		
Teicoplanina	4	100	(4/4)		
Vancomicina	4	100	(4/4)		

Fuente: Datos obtenidos por el autor, HNAL 2010 - 2015.

En cuarta posición de frecuencia, se encontró a la *Escherichia coli*, evaluado en dos hemocultivos, siendo 100% resistentes a gentamicina, y betalactámicos, incluyendo las amino penicilinas y cefalosporinas, al igual que al ciprofloxacino. A pesar de un alto grado de resistencia, las cepas fueron 100% sensibles al uso de amikacina, antibiótico de elección (Tabla 11).

**Tabla 11: Susceptibilidad antibiótica de la *Escherichia coli* en pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada**

Antibiótico	N° de cepas probadas	Sensibles		Resistentes	
		%	(n/N)	%	(n/N)
Gentamicina	2			100	(2/2)
Ampicilina	2			100	(2/2)
Amoxicilina	1			100	(1/1)
Ampicilina / Sulbactam	2			100	(2/2)
Cefalotina	2			100	(2/2)
Cefotaxina	2			100	(2/2)
Cefuroxima	2			100	(2/2)
Ciprofloxacino	2			100	(2/2)
Sulfamethoxazole / Trimethoprim	2			100	(2/2)
Imipenem	2	100	(2/2)		
Meropenem	2	100	(2/2)		
Amikacina	2	100	(2/2)		

Fuente: Datos obtenidos por el autor, HNAL 2010 - 2015.

Para finalizar, se evaluó la susceptibilidad antibiótica de los agentes bacterianos más frecuentes frente al tipo de sepsis neonatal. En cuanto al patrón de sensibilidad del *Staphylococcus coagulasa negativo*, se encontró que persistió la resistencia elevada frente a los betalactámicos en ambos grupos; también, el grado de resistencia hacia la oxacilina incrementó en el grupo de sepsis neonatal tardía a un 94,44% en comparación con un 75% en el grupo de sepsis neonatal temprana, igual que la resistencia hacia la gentamicina, desde un 66,67% en sepsis neonatal temprana hacia un 88,89% en sepsis neonatal tardía. A pesar de esto, hubo una sensibilidad al 100% hacia la vancomicina en ambos grupos (Tabla 12).



**Tabla 12: Susceptibilidad antibiótica del *Staphylococcus coagulasa* negativo según el tipo de sepsis neonatal de los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada**

Antibiótico	Sepsis neonatal							
	Temprana				Tardía			
	Sensibles		Resistentes		Sensibles		Resistentes	
	%	(n/N)	%	(n/N)	%	(n/N)	%	(n/N)
Penicilina			100	(3/3)			100	(15/15)
Amoxicilina			100	(2/2)			100	(13/13)
Ampicilina			100	(3/3)			100	(14/14)
Ampicilina / Sulbactam			100	(2/2)			100	(9/9)
Eritromicina			100	(4/4)			100	(13/13)
Estreptomicina							100	(1/1)
Sulfamethoxazole / Trimethoprim			100	(3/3)	5,26	(1/19)	94,74	(18/19)
Cloranfenicol					12,50	(1/8)	87,50	(7/8)
Oxacilina	25	(1/4)	75	(3/4)	5,56	(1/18)	94,44	(17/18)
Gentamicina	33,33	(1/3)	66,67	(2/3)	11,11	(2/18)	88,89	(16/18)
Amoxicilina / Ác. Clavulánico	33,33	(1/3)	66,67	(2/3)			100	(10/10)
Ciprofloxacino	33,33	(1/3)	66,67	(2/3)	61,11	(11/18)	38,89	(7/18)
Clindamicina	50	(2/4)	50	(2/4)	6,61	(1/15)	93,33	(14/15)
Rifampicina	75	(3/4)	25	(1/4)	77,78	(14/18)	22,22	(4/18)
Levofloxacino	100	(2/2)			100	(5/5)		
Linezolid	10	(1/1)			100	(11/11)		
Teicoplanina	100	(3/3)			100	(18/18)		
Vancomicina	100	(4/4)			100	(19/19)		

Fuente: Datos obtenidos por el autor, HNAL 2010 - 2015.

En cuanto a la susceptibilidad antibiótica de la *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* según el tipo de sepsis neonatal, se mostró un patrón sin diferencias entre ambos grupos. En el caso de la *Escherichia coli*, esta solo fue identificada en pacientes con sepsis neonatal tardía, por lo que no se pudo realizar una comparación.

#### IV. DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo como objetivo identificar la etiología y susceptibilidad antibiótica de los microorganismos aislados en hemocultivos de los pacientes con sepsis neonatal confirmada internados en un Hospital Nacional de Lima.

El desarrollo de este estudio ha sido concebido bajo tres puntos principales: la descripción de las características generales de la enfermedad, el análisis de los agentes etiológicos aislados y el análisis de la susceptibilidad de estos agentes.

En el Perú, se notificaron más de 6000 defunciones neonatales durante el 2011 y el 2012; de las cuales, la principal causa fue la prematuridad, luego las infecciones <sup>(10)</sup> y de estas, la sepsis neonatal.<sup>(2)</sup> Este informe revela lo que representa la sepsis neonatal en nuestro entorno y la importancia de su manejo apropiado.

Este estudio se realizó en una población con una distribución equitativa de nacimientos por año, de los cuales se identificaron 326 (2,04% del total de nacimientos) pacientes con diagnóstico de egreso de sepsis neonatal, con una tasa de incidencia de sepsis neonatal global promedio de 20,4 casos por 1000 nacidos vivos, mayor a la incidencia reportada por el MINSA en el 2006 (2,5 casos por cada 1000 nacidos vivos),<sup>(11, 12)</sup> en Chile (5,1 casos por cada 1000 nacidos vivos) <sup>(13)</sup> y en Panamá (8,4 casos por cada 1000 nacidos vivos).<sup>(14)</sup> En Chile <sup>(13)</sup>, el estudio se realizó en una subpoblación hospitalizada en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal proveniente de madres a la cuales se les realizó tamizaje para infección y se les administró profilaxis antibiótica según su protocolo de manejo de infección intraparto, lo cual ocasionó una disminución significativa en la incidencia de infección neonatal. Caso similar fue el estudio realizado en Panamá <sup>(14)</sup>, en el cual los autores indican que el uso libre de antibióticos en el intraparto o periodo posnatal pudo ser un factor contribuidor. Por otro lado, en el Perú, la tasa de incidencia encontrada es inferior. Timana Cruz <sup>(15)</sup> y Alvarado Gamarra <sup>(16)</sup> reportaron una tasa de 24 casos de sepsis neonatal por 1000 nacidos vivos y Gonzáles Saravia <sup>(9)</sup> de hasta 30 casos por 1000 nacidos vivos. Del mismo modo, en el Reino Unido, *Haque et al.* <sup>(17)</sup> encontraron una tasa de sepsis neonatal probable de 61,4 casos por 1000 nacidos vivos de una población objetivo hospitalizada en el Servicio de Cuidado Intensivo Neonatal. La diferencia observada podría deberse al método de obtención de datos utilizado por este estudio, el cual se basó en el registro de diagnósticos en la base de datos del Servicio, sujeto a restricciones en cuanto a Tecnología (inversión, insumos, infraestructura, capacitación e implementación) limitada en países tercermundistas y a la pérdida potencial de información por error humano; sin embargo, la tasa obtenida se asemeja a la encontrada en los estudios nacionales.

Con respecto a los hemocultivos, se encontró un incremento progresivo de resultados positivos proporcional a los años de estudio, lo cual puede atribuirse a la mejora del método y medio utilizado para la realización de los mismos. Actualmente se utiliza el sistema *BD BACTEC™*, con el que se encontró una frecuencia de hemocultivos positivos del 20,50%, la cual es ligeramente mayor a la encontrada en estudios previos.<sup>(18)</sup> Así mismo, al obtener los hemocultivos

positivos, se calculó la tasa de incidencia de sepsis neonatal confirmada (2,56 casos por 1000 nacidos vivos), que fue mayor a la encontrada por Moreno *et al.* <sup>(14)</sup> de 2,34 casos por cada 1000 nacidos vivos, pero menor en comparación con resultados de Perú, Estados Unidos y el Reino Unido. En Estados Unidos, el análisis de incidencia de sepsis neonatal se determina dependiendo del tipo de sepsis (temprana o tardía); por lo que, datos actuales acerca de la incidencia global de la enfermedad son escasos. A pesar de ello, Gladstone *et al.* <sup>(18)</sup> realizaron un estudio reclutando una cohorte de niños durante 1979 hasta 1988, donde encontraron una incidencia de sepsis neonatal confirmada de 2,74 casos por cada 1000 nacidos vivos y otros estudios que mencionan una tasa global de sepsis neonatal entre 6 y 9 por cada 1000 nacidos vivos.<sup>(19)</sup> Por otro lado, en investigaciones recientes, en el Perú se halló una incidencia de sepsis neonatal confirmada de 4,12 <sup>(16)</sup> y 4,77 <sup>(9)</sup> casos por cada 1000 nacidos vivos; y en el Reino Unido, de 8,4 <sup>(17)</sup> casos por cada 1000 nacidos vivos. No obstante, la diferencia se debe a las limitaciones anteriormente mencionadas.

En cuanto al tipo de sepsis neonatal, este estudio utilizó la clasificación presente en la mayoría de trabajos epidemiológicos y ensayos clínicos, donde se define como sepsis neonatal temprana o precoz a aquella infección que ocurre hasta las 72 horas de vida, y sepsis neonatal tardía a la que ocurre a partir de las 72 horas de vida.<sup>(20-22)</sup> Con esto, primero se utilizó la fecha de registro de hemocultivo, tomada ante la sospecha de sepsis o indicio de sospecha de infección y se determinó la diferencia en días a la fecha de nacimiento para poder clasificar el tipo de sepsis.

Luego de la clasificación de los pacientes, la incidencia de sepsis neonatal temprana confirmada en este estudio fue de 0,5 casos por 1000 nacidos vivos, menor a la reportada en estudios nacionales o internacionales. En Estados Unidos, la incidencia varía entre 0,77 y 4,42 casos por 1000 nacidos vivos<sup>(23-26)</sup>, dependiendo del tipo de estudio, año, establecimiento y población reclutada; en Latinoamérica, varía desde 1 hasta 4,72 casos por 1000 nacidos vivos<sup>(13, 14, 27, 28)</sup>; y en Perú, entre 1,47 y 9,30 casos por 1000 nacidos vivos.<sup>(9, 15, 16, 29)</sup> Así mismo, la incidencia de sepsis neonatal tardía confirmada de 2,06 casos por 1000 nacidos vivos fue similar y dentro del rango de lo reportado por otros estudios latinoamericanos<sup>(9, 14, 16)</sup> pero menor en comparación con Estados Unidos (6,3 casos por 1000 nacidos vivos)<sup>(26)</sup>, Reino Unido (6,77 casos por 1000 nacidos vivos)<sup>(17)</sup>, o Arabia Saudita (11,63 casos por 1000 nacidos vivos)<sup>(30)</sup>. Estas diferencias en la incidencia pueden deberse a la heterogeneidad en la definición de los casos incluidos, la exclusión de algunos tipos de aislamientos microbiológicos, la variedad de diseños de estudio y grupos poblacionales reclutados. Es importante mencionar que, a pesar de las diferencias, la relación entre los tipos de sepsis neonatal - en la cual predomina la sepsis neonatal tardía - se encuentra presente en la mayoría de estudios<sup>(9, 13-15, 17, 26, 31-33)</sup>, y es semejante a la encontrada en este estudio (19,51% de casos de sepsis neonatal temprana y 80,49% de casos de sepsis neonatal tardía). Se sabe que el desarrollo de sepsis neonatal temprana comienza con el contacto del neonato con los microorganismos presentes en el tracto genital materno <sup>(14, 34)</sup>; y el de la sepsis neonatal tardía, con la exposición del neonato frente a patógenos nosocomiales, concomitante con la presencia de factores de riesgo internos como el bajo peso al nacer o la prematuridad, y externos como el uso de

procedimientos invasivos y admisión a centros de cuidado intensivo.<sup>(34)</sup> Por ello, la implementación de programas de prevención, como los controles prenatales, el uso de tamizajes y la utilización de profilaxis antibiótica previa al parto reducen la carga de la infección neonatal precoz<sup>(13, 25, 33)</sup>, a expensas de un incremento relativo de las infecciones tardías, pues estos manejos preventivos no actúan sobre las infecciones tardías. El uso de protocolos de quimioprofilaxis antibiótica disminuye la probabilidad de cultivos positivos<sup>(23)</sup>; sin embargo, debido a la falta de evaluaciones rigurosas, no es posible determinar su verdadera efectividad sobre la carga de infección; por ende, conllevaría a una subestimación y limitación en cuanto a la detección de infección precoz.<sup>(35)</sup> En nuestros pacientes reclutados, no se conoce el antecedente de uso de antibióticos durante el periodo del parto, pero este manejo sí es utilizado por el Servicio de Ginecología del Hospital.

Luego de confirmar la sepsis neonatal, se determinaron las características clínicas de los pacientes (peso al nacer y edad gestacional) y su relación con los microorganismos aislados. Los resultados fueron semejantes a los valores obtenidos por otros investigadores, habiendo una mayor proporción de pacientes normosómicos (peso al nacer entre 2,5 y 4 kg.)<sup>(9, 16, 18, 29, 35)</sup> y una distribución similar de pacientes pretérmino (< 37 semanas), en comparación con los pacientes a término.<sup>(9, 16, 17, 25, 30, 35)</sup>

Al analizar los resultados de los hemocultivos, en casi 2/3 de los casos se aisló un microorganismo Gram positivo, seguido por Gram negativo y solo dos fueron hongos. El microorganismo aislado con mayor frecuencia durante todo el periodo de evaluación fue el *Staphylococcus coagulasa negativo*, presente en más de la mitad de los casos de sepsis neonatal confirmada y en primer lugar según el año de estudio. Resultados similares han sido obtenidos por múltiples estudios, como en el Perú, en el cual la frecuencia global de aislamiento de *Staphylococcus coagulasa negativo* varía entre el 38% y el 53% de resultados de cultivos<sup>(8, 9, 16)</sup>, en México (48%)<sup>(33)</sup>, el Reino Unido (75%)<sup>(17)</sup> y Arabia Saudita (31%)<sup>(30)</sup>. Sin embargo, el aislamiento de este grupo de microorganismos y designación como agente patogénico depende del criterio utilizado por la investigación. El Centro de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos, determina que debe haber al menos dos hemocultivos positivos tomados en diferentes lugares de punción para que se cumpla con los criterios de infección sanguínea por *Staphylococcus coagulasa negativo*.<sup>(36)</sup> Es por ello, que el estudio realizado por Cohen *et al.*<sup>(26)</sup> revela una menor proporción de casos de sepsis por estos microorganismos (11%), al igual que Lona Reyes *et al.*<sup>(31)</sup>, quienes obtuvieron un 17%. A pesar de esto, estos microorganismos son parte de los tres aislamientos más comunes en la mayoría de estudios<sup>(14, 26, 27)</sup>, que estarían en concordancia con lo obtenido.

Se aisló en segundo lugar, a la *Klebsiella pneumoniae*, seguido por el *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* y *Escherichia coli*, como lo encontrado en otros estudios, descritos a continuación. En Perú, el aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* se encuentra entre el 10% y 15%<sup>(8, 9, 16)</sup> y *Escherichia coli* entre el 3% y el 12%<sup>(8, 9, 16)</sup>, similar a los valores obtenidos por este estudio, pero diferente a lo encontrado en países desarrollados, en los cuales existe mayor predominio de *Escherichia coli* y pocos resultados positivos para *Klebsiella*

*spp.*<sup>(17, 26)</sup> Sin embargo, este microorganismo adquiere mayor importancia en los pacientes con muy bajo peso al nacer y sepsis neonatal tardía <sup>(37, 38)</sup>, como será descrito más adelante. Así mismo, es importante la presencia del *Staphylococcus aureus* (9% de los casos), semejante a lo obtenido por otros investigadores.<sup>(8, 16, 17, 26, 31)</sup> Por otro lado, el aislamiento de hongos, es relativamente infrecuente; sin embargo, debido a que su presencia se asocia con múltiples factores de riesgo, tanto internos como externos, conlleva una gran mortalidad y complejidad en su manejo.<sup>(39, 40)</sup> En este estudio, se aislaron dos cepas de *Candida albicans* (4,8% de todos los hemocultivos), ambas en prematuros con bajo peso al nacer y una de ellas en un paciente con enterocolitis necrotizante y síndrome de dificultad respiratoria. Esta proporción de casos con aislamiento de hongos es semejante en otros estudios.<sup>(8, 14, 17, 26, 27, 33)</sup> También se aisló *Acinetobacter* en un paciente normosómico, a término y con parto por cesárea, y *Klebsiella oxytoca* en un prematuro extremo con muy bajo peso al nacer y madre con ruptura prematura de membranas de 10 horas de evolución. Los casos de sepsis por *Acinetobacter* son escasos, varían desde el 1% hasta el 4% en investigaciones internacionales <sup>(14, 26, 30)</sup> y revelan una gran resistencia antibiótica <sup>(41, 42)</sup>, sin embargo, esto no fue lo ocurrido en este estudio. La *Klebsiella oxytoca* ha sido analizada predominantemente como reporte de casos en brotes epidémicos <sup>(43, 44)</sup>, sin mayor repercusión sobre la salud de los pacientes. Es necesario mencionar que en países desarrollados y en algunos en desarrollo existe una frecuencia elevada de sepsis neonatal ocasionada por el *Streptococcus del Grupo B*, cerca del 10% del total aislamientos y más del 50% de casos de sepsis neonatal temprana.<sup>(17, 26, 30)</sup> Sin embargo, no hubo ningún cultivo positivo para este microorganismo en nuestro estudio o en otras investigaciones realizadas en Perú.<sup>(8, 9, 15, 16, 29)</sup>

Con respecto a los tipos de sepsis neonatal (temprana y tardía), debido a la diferente fisiopatología y presencia de factores de riesgo, estas muestran diferente perfil microbiológico. A pesar de ello, en ambos casos el *Staphylococcus coagulasa negativo* fue el aislamiento más común, pero con mayor predominio en los pacientes con sepsis neonatal tardía, lo cual se asemeja con los resultados obtenidos en distintas investigaciones <sup>(9, 14, 17, 26, 30, 31)</sup> que muestran una frecuencia relativa que varía entre un 16% y 83% para este tipo de sepsis, el cual incluye lo obtenido en nuestra cohorte (57%). Así mismo, siguiendo el mismo patrón, solo se aisló *Staphylococcus aureus* en pacientes con sepsis neonatal tardía, valor semejante a otras investigaciones.<sup>(9, 14, 16, 26, 30, 31)</sup> El *Staphylococcus spp.* actúa como un agente comensal en el humano, siendo las infecciones neonatales de carácter adquirido <sup>(45)</sup>; esto ha sido corroborado en un estudio realizado por *Aly et al.* <sup>(46)</sup> en el cual identificaron que la inmadurez del recién nacido en los primeros cinco días no permite una colonización efectiva de este microorganismo en la región nasal, necesaria para la diseminación al resto del cuerpo y esencial para generar infección; por lo que, cualquier infección precoz surge como consecuencia del contacto con el entorno. Más aún, la presencia de factores de riesgo internos y externos (procedimientos invasivos), que predisponen la colonización y conversión desde un miembro de la micro flora a un agente infeccioso <sup>(45)</sup>, incrementan en los pacientes con sepsis neonatal tardía.

Según los resultados obtenidos en Latinoamérica, en los pacientes con sepsis neonatal temprana el aislamiento de *Klebsiella spp.* se encuentra desde un 2% hasta un 33% y en sepsis neonatal tardía entre el 7% y 29%<sup>(9, 14-16, 31, 47)</sup>, semejante a lo obtenido por este estudio y mayor en comparación con resultados de países desarrollados, desde 0,27% hasta 4,26% y 1% hasta 7%, respectivamente.<sup>(23-26, 30, 48)</sup> Por otro lado, la *Escherichia coli* sólo fue aislada en pacientes con sepsis neonatal tardía; en Perú, se observa un predominio de aislamientos de este microorganismo en este tipo de sepsis.<sup>(9, 16)</sup> Sin embargo, con la implementación de protocolos de infección intraparto y administración de profilaxis antibiótica, además de reducir la incidencia de sepsis neonatal temprana por *Streptococcus del Grupo B* en países desarrollados, también ha provocado el surgimiento de otros microorganismos como agentes infecciosos, entre ellos la *Escherichia coli*.<sup>(24, 49)</sup> Es por ello que, en Estados Unidos la infección por *Escherichia coli* ocurre con mayor frecuencia en pacientes con infección precoz<sup>(23-26, 48)</sup>, a diferencia de lo encontrado en nuestra cohorte.

El sistema inmunológico del recién nacido requiere de maduración durante el periodo posnatal para superar la susceptibilidad innata frente a las infecciones microbianas, lo cual incrementa el riesgo hacia el desarrollo de sepsis, en particular en los pacientes con prematuridad.<sup>(50, 51)</sup> Por ello, en este grupo de pacientes con sepsis lo usual sería encontrar un predominio de pacientes con prematuridad en relación con los pacientes a término; sin embargo, en esta cohorte la distribución fue casi igual entre ambos grupos. Gonzáles Saravia<sup>(9)</sup> identificó la misma situación en su estudio y lo atribuyó a un subdiagnóstico de sepsis neonatal y a que los pacientes pueden haber fallecido antes de que se obtenga un hemocultivo. Lo mismo puede haber sucedido en este estudio, más aún, asociado al subregistro de información encontrado en las bases de datos.

Al clasificar a los microorganismos según la edad gestacional, se encontró un perfil microbiológico distinto entre ambos grupos. En ambos grupos predominó el aislamiento de *Staphylococcus coagulasa negativo*, seguido por el *Staphylococcus aureus* y la *Escherichia coli*. Sin embargo, en los pacientes pretérmino, se obtuvieron más hemocultivos positivos para *Klebsiella spp.*, *Candida albicans* y *Enterococo spp.* Esta variedad de microorganismos según la edad gestacional se observa en múltiples investigaciones. En el estudio realizado por Gonzáles Saravia<sup>(9)</sup>, el aislamiento de *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* fue mayor en el grupo de pacientes a término. Así mismo, Stoll et al.<sup>(52)</sup> y Weston et al.<sup>(23)</sup> encontraron a la *Escherichia coli* y al *Streptococcus del Grupo B* como los microorganismos más frecuentes en pacientes pretérmino. No obstante, estos estudios tuvieron una mayor selectividad en cuanto al tipo de diagnóstico y características de los pacientes reclutados.

En cuanto al peso de nacimiento, son escasos los reportes acerca del perfil microbiológico según la clasificación del peso al nacer. En nuestro estudio se encontró que en los pacientes con bajo peso al nacer hubo una distribución equitativa de *Staphylococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterococcus spp.* (20% cada uno), y en menor proporción de *Escherichia coli* y *Candida albicans* (10% cada uno). Luego, en los pacientes con muy bajo peso al nacer, hubo mayor cantidad de *Staphylococcus coagulasa negativo* (50%), seguido por

*Klebsiella oxytoca* (25%) y *Cardiobacterium haemolyticus* (25%). Por último, hubo cinco pacientes con extremado bajo peso al nacer, en quienes se aisló *Staphylococcus coagulasa negativo* (2 cepas), *Klebsiella pneumoniae* (2 cepas) y *Candida albicans* (1 cepa). El único reporte encontrado donde se encuentra una distribución de microorganismos según el peso al nacer es el de Gonzáles Saravia <sup>(9)</sup>, donde el *Staphylococcus coagulasa negativo* estuvo presente en todos los pacientes con peso menor a 2500 g, al igual que en nuestros resultados, y en el grupo de bajo peso al nacer hubo 2 aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* y 1 de *Pseudomona spp.*

En investigaciones realizadas por otros países, el enfoque se centró en los pacientes con peso menor a 1500g (muy bajo peso al nacer) y el tipo sepsis neonatal. En estos estudios, los pacientes con sepsis neonatal temprana tienen un aislamiento de *Escherichia coli* entre 41% y 44%, seguido por *Streptococcus del Grupo B* (entre 11% y 22%) y *Staphylococcus coagulasa negativo* (entre 2% y 14%) <sup>(37, 52, 53)</sup>; sin embargo, en el nuestro no hubo ningún paciente con peso menor a 1500g con sepsis neonatal temprana. Por otro lado, en el grupo de pacientes con sepsis neonatal tardía se observa al *Staphylococcus coagulasa negativo* con una frecuencia que varía entre el 31% y 47%, a la *Klebsiella spp.* entre el 3% y 14%, al *Staphylococcus aureus* entre el 3% y 17% y a la *Candida spp.* entre el 9% y 11%. <sup>(37, 38, 54)</sup> Esto sí se asemeja a lo obtenido en nuestra cohorte, donde hubo 44% de casos con peso menor a 1500g y sepsis neonatal tardía por *Staphylococcus coagulasa negativo*, 22% por *Klebsiella pneumoniae* y 11% por *Candida albicans*.

Por último, se clasificaron a los microorganismos según la evaluación de crecimiento intrauterino utilizando las tablas de crecimiento del Hospital, en la cual, sólo se encontró a 6 PEG, siendo el resto AEG. Esto impidió una comparación efectiva entre ambos grupos. Así mismo, no se han encontrado estudios que expresen este tipo de clasificación en la literatura, habiendo además, reportes donde se expresa que no existe riesgo incrementado para el desarrollo de sospecha de sepsis o sepsis confirmada en este grupo de pacientes en comparación con neonatos AEG. <sup>(55)</sup> Sin embargo, *Bartels et al.* <sup>(56)</sup> determinaron que en los pacientes con muy bajo peso al nacer, el riesgo de sepsis incrementa más cuando también son PEG.

El manejo de la sepsis neonatal se inicia con un enfoque preventivo con la identificación precoz de infecciones en la madre y un control de vectores de infección en los establecimientos de salud. <sup>(57)</sup> Por otro lado, instalada la infección, además de los cuidados generales, se debe instaurar un tratamiento antibiótico efectivo y apropiado, el cual dependerá de la flora microbiana prevalente y patrón de sensibilidad antimicrobiana. <sup>(34)</sup> En el tratamiento empírico generalmente se utiliza ampicilina con gentamicina, que tienen una buena cobertura en los pacientes con sepsis neonatal temprana <sup>(19, 22)</sup>, y en las infecciones tardías, por su elevada probabilidad de resistencia antimicrobiana, ampicilina u oxacilina con un aminoglucósido (gentamicina u amikacina) y con la probabilidad del uso de antibióticos de amplio espectro <sup>(34, 39)</sup>. En el Hospital Nacional “Arzobispo Loayza” se utiliza ampicilina con amikacina o con cefotaxima.

En cuanto al patrón de resistencia del *Staphylococcus coagulasa negativo*, se obtuvo un 100% de resistencia a penicilinas y 90% a oxacilina. Esta resistencia frente a las penicilinas se observa en la mayoría de estudios latinoamericanos, en donde varía entre un 90% y 100%.<sup>(8, 9, 31, 58)</sup> En cambio, en países en desarrollo, *Kumhar et al.*<sup>(59)</sup> han reportado en India una resistencia del 67% entre los años 1995 y 1996. Sin embargo, en un estudio reciente en este país, realizado en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal, *Sharma et al.*<sup>(60)</sup> reportaron una resistencia absoluta a todos los antibióticos, a excepción de la vancomicina. Este reemplazo por cepas altamente resistentes puede deberse a que la población utilizada por este estudio provenía de un ambiente altamente contaminado y, como se mencionó previamente, las infecciones por *Staphylococcus spp.* en neonatos son adquiridas de forma horizontal. En cuanto a la oxacilina, la resistencia reportada en Latinoamérica varía entre el 63% y 100%<sup>(8, 9, 31, 58)</sup>, semejante a lo reportado por nuestro estudio. Sin embargo, en países en desarrollo la resistencia es menor (desde 30% hasta cerca del 55%)<sup>(59, 61, 62)</sup>. Es importante mencionar que la oxacilina y derivados, son antibióticos resistentes a las penicilinasas producidas por el *Staphylococcus spp.* En países en desarrollo, su sensibilidad puede aún ser efectiva. Por otro lado, en este estudio se obtuvo un 85% de resistencia a la gentamicina. En Perú, Shimabuku<sup>(8)</sup> reportó solo un 50% de resistencia en las cepas de *Staphylococcus epidermidis*, menor a lo encontrado por González Saravia<sup>(9)</sup> con un 100% de resistencia. Nuestro resultado se asemeja con el de *Van Den Hoogen et al.*<sup>(63)</sup> en Holanda (84%) y *Al Harthi et al.*<sup>(62)</sup> en Arabia (77%). Debido a este patrón de resistencia, el tratamiento antibiótico debería iniciar con el uso de vancomicina, en donde se encontró un 100% de sensibilidad, al igual que lo reportado en estudios nacionales e internacionales.<sup>(8, 9, 31, 59, 60, 62, 63)</sup> Sin embargo, debido al uso extendido de este antibiótico existe un incremento progresivo en la incidencia de infección y colonización por microorganismos resistentes a vancomicina, en especial en Estados Unidos.<sup>(64)</sup>

Así mismo, se obtuvo el patrón de sensibilidad del *Staphylococcus aureus*, en el cual se evidenció una resistencia del 100% frente a los betalactámicos, y sólo sensible al uso de vancomicina, linezolid o teicoplanina (100%). Esta susceptibilidad difiere de la obtenida por Shimabuku<sup>(8)</sup>, en la cual se encontró una sensibilidad del 33,3% a oxacilina y 100% para meticilina. También, en los países en desarrollo, la sensibilidad frente a los betalactámicos varía entre el 21% y 36%<sup>(59, 61, 65-67)</sup>, lo cual fue mayor a lo encontrado por nuestro estudio. Es importante mencionar, que hubo 2 cepas de *Staphylococcus aureus* que fueron resistentes a oxacilina y al resto de betalactámicos. Esto las convierte en *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes (MRSA por sus siglas en inglés). Existen varios reportes en el Perú que identifican la presencia de este grupo de aislamientos<sup>(68, 69)</sup>, por lo que su hallazgo en nuestro estudio es propio de la realidad en este país.

Todas las cepas de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* aisladas en este estudio presentaron el mismo patrón de sensibilidad. Hubo un 100% de resistencia hacia todos los betalactámicos y 100% de sensibilidad hacia la amikacina y carbapenems, por lo que fueron designadas como productoras de  $\beta$  lactamasa de espectro extendido (BLEE). En cuanto a la *Klebsiella pneumoniae*, nuestros resultados difieren con lo encontrado por González Saravia<sup>(9)</sup>, quien



reporta una resistencia del 28% hacia la amikacina, 100% hacia las penicilinas y entre el 75 al 85% de resistencia para las cefalosporinas. Así mismo, Shimabuku<sup>(8)</sup>, encontró un 100% de resistencia hacia la amikacina, 85% a la ampicilina y entre 55% y 100% de resistencia a las cefalosporinas. En lo que sí se ha encontrado semejanza, es en la sensibilidad plena hacia los carbapenems. Así mismo, en los resultados de *Escherichia coli*, Gonzales Saravia<sup>(9)</sup> reporta una resistencia del 20% a la amikacina, entre 80% y 100% a las cefalosporinas, y 100% de sensibilidad a los carbapenems y penicilinas asociadas a inhibidores de betalactamasas. Estos resultados sí son semejantes a los obtenidos por nuestro estudio. En comparación con resultados obtenidos de países en desarrollo, en las cepas de *Klebsiella pneumoniae* se encontró una resistencia variable a la amikacina (entre un 13% y 74%)<sup>(59-62, 70)</sup>, menor resistencia a las cefalosporinas (cefotaxima entre 41% y 66%; cefuroxima 94%; y ceftriaxona entre 55% y 96%)<sup>(30, 59, 60, 62, 65-67)</sup>; pero con una resistencia similar a las penicilinas (entre 83% y 100%)<sup>(60, 62, 65-67, 71)</sup> y carbapenems.<sup>(60, 62, 70, 71)</sup> Por último, en comparación con las cepas de *Escherichia coli*, en los países en desarrollo se observa una resistencia a la amikacina que llega hasta el 54% de aislamientos<sup>(60, 61, 65, 67, 70, 71)</sup>, menor resistencia a las cefalosporinas (cefotaxima entre 43% y 100%; cefuroxima 93%; y ceftriaxona hasta un 48%)<sup>(59, 65, 67, 70-72)</sup>; y similar resistencia a las penicilinas<sup>(65, 66, 71)</sup> y carbapenems.<sup>(60)</sup> El aislamiento de este tipo de bacterias conlleva a un incremento en la tasa de morbilidad y mortalidad, y debido al patrón de resistencia que presentan, conlleva a un tratamiento complicado.<sup>(73)</sup> Se ha reportado que el uso de inhibidores de betalactamasas es efectivo in vitro al igual que el uso de quinolonas.<sup>(73)</sup> Sin embargo, en este estudio, la asociación de ampicilina con sulbactam obtuvo un 100% de resistencia, al igual que el ciprofloxacino. Por ello, el único tratamiento efectivo consiste en el uso de carbapenems.

Por último, se realizó una comparación entre la susceptibilidad del *Staphylococcus coagulasa negativo* aislado en los pacientes con sepsis neonatal temprana frente a los de sepsis neonatal tardía. En esta, la única diferencia significativa fue en cuanto a la resistencia a la oxacilina y gentamicina, las cuales aumentaron en el grupo de pacientes con sepsis neonatal tardía. Este incremento en la resistencia a la oxacilina se evidenció en un estudio realizado en México<sup>(31)</sup>, en el cual, subió desde un 33% hasta 65%, sin embargo, estos microorganismos no fueron evaluados contra gentamicina. Además, esta información no ha podido ser comparada en nuestro país por no encontrar evaluaciones ni resultados similares. Así mismo, debido a la similitud de sensibilidad antibiótica del resto de microorganismos, la comparación según el peso al nacer, edad gestacional y año de estudio no ha podido ser realizada.

Con todo lo expuesto, se ha podido describir a la población objetivo de nuestro estudio y responder al problema propuesto. De esta manera, se escala un peldaño más hacia el conocimiento de esta enfermedad en aras de un mejor manejo; además, esta investigación puede servir de incentivo a diversas instituciones nacionales para destinar recursos en la ejecución de estudios más complejos que permitan contribuir con la producción científica nacional.<sup>(74)</sup>

## V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- La incidencia de sepsis neonatal confirmada en el Hospital Nacional “Arzobispo Loayza” fue de 2,56 casos por 1000 nacidos vivos. El 19,51% fueron sepsis neonatal de tipo temprana, y 80,49% fueron de tipo tardía.
- La relación entre el sexo femenino y masculino de los pacientes con sepsis neonatal confirmada fue de 1:1,5. El 53,6% fue normosómico, el 51,22% a término y el 85,37% fue adecuado para edad gestacional. Por otro lado, se encontró una frecuencia elevada de casos nacidos por cesárea, distribución equitativa según los controles prenatales y mayor cantidad de pacientes nacidos de madre sin ruptura de membranas.
- En cuanto a los resultados de hemocultivo, se encontró un 73,17% de Gram positivos, 21,95% de Gram negativos y 4,88% de hongos. Los agentes etiológicos aislados en orden de frecuencia fueron: *Staphylococcus coagulasa negativo* (56,1%), *Klebsiella pneumoniae* (9,76%), *Staphylococcus aureus* (9,76%), *Candida albicans* (4,88%), *Escherichia coli* (4,88%), *Enterococo spp.* (4,88%) y *Streptococcus α haemoliticus*, *Klebsiella oxytoca*, *Cardiobacterium haemoliticus* y *Acinetobacter* (2,44% respectivamente).
- En la sepsis neonatal temprana, los microorganismos aislados fueron: *Staphylococcus coagulasa negativo* (50%), *Klebsiella pneumoniae* (12,5%), *Enterococo spp.* (12,5%), *Streptococcus α haemoliticus* (12,5%) y *Acinetobacter* (12,5%). En la sepsis neonatal tardía fueron: *Staphylococcus coagulasa negativo* (57,58%), *Staphylococcus aureus* (12,12%), *Klebsiella pneumoniae* (9,09%), *Candida albicans* (6,06%), *Escherichia coli* (6,06%) y *Enterococo spp.*, *Klebsiella oxytoca* y *Cardiobacterium haemoliticus* (3,03% respectivamente).
- En los pacientes a término, el *Staphylococcus coagulasa negativo* se aisló en el 76,19% de casos, seguido por el *Staphylococcus aureus* (9,52%) y *Escherichia coli*, *Streptococcus α haemoliticus*, y *Acinetobacter* (4,76% respectivamente). Al agrupar a todos los pacientes pretérmino, los microorganismos aislados fueron: *Staphylococcus coagulasa negativo* (35%), *Klebsiella pneumoniae* (20%), *Staphylococcus aureus* (10%), *Candida albicans* (10%), *Enterococo spp.* (10%), y *Cardiobacterium haemoliticus*, *Klebsiella oxytoca* y *Escherichia coli* (5% respectivamente).
- En los pacientes normosómicos, en el 77,27% se aisló *Staphylococcus coagulasa negativo*, en el 9,09% *Staphylococcus aureus* y en el 4,55% *Escherichia coli*, *Streptococcus α haemoliticus* y *Acinetobacter*, cada uno. En los pacientes con bajo peso al nacer, *Staphylococcus coagulasa negativo* se aisló en el 20%, *Klebsiella pneumoniae* en el 20%, *Staphylococcus aureus* en el 20%, *Enterococo spp.* en el 20%, *Candida albicans* en el 10% y *Escherichia coli* en el 10%. En los 4 pacientes con muy bajo peso al nacer, en la mitad se aisló *Staphylococcus coagulasa negativo*, y en el resto *Klebsiella oxytoca* y *Cardiobacterium haemoliticus*. En los 5 pacientes con extremado bajo peso al nacer, en 2 se aisló

*Staphylococcus coagulasa negativo*, 2 con *Klebsiella pneumoniae* y 1 con *Candida albicans*.

- Según la evaluación de crecimiento intrauterino, en los pacientes adecuados para edad gestacional se obtuvo un 60% de hemocultivos positivos a *Staphylococcus coagulasa negativo*, 8,57% positivo a *Klebsiella pneumoniae*, 8,57% positivo a *Staphylococcus aureus*, 5,71% tanto a *Enterococo spp.* como a *Escherichia coli*, y 2,86% positivo a *Candida albicans*, *Streptococcus α haemoliticus*, *Klebsiella oxytoca* y *Acinetobacter*, para cada microorganismo. En cambio, en los pacientes pequeños para edad gestacional, en el 33,3% se aisló *Staphylococcus coagulasa negativo* y en el 16,67% *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* y *Cardiobacterium haemoliticus*, cada uno.
- Al distribuir hemocultivos positivos según el año de estudio, se obtuvo la mayor cantidad de resultados en el año 2015. Así mismo, el *Staphylococcus spp.* fue el aislamiento más común en todos los años.
- El 100% de las cepas de *Staphylococcus coagulasa negativo* fueron resistentes a la penicilina, amoxicilina, ampicilina, ampicilina con sulbactam y amoxicilina con ácido clavulánico, el 90% fueron resistentes a la oxacilina, el 85% resistentes a la gentamicina, el 42% resistentes al ciprofloxacino y 100% sensibles a la vancomicina. Las cepas de *Staphylococcus aureus* fueron 100% resistentes al uso de penicilina, ampicilina, amoxicilina, oxacilina, gentamicina, 75% fueron resistentes al ciprofloxacino y 100% de sensibilidad al linezolid y vancomicina. Así mismo, el 100% de cepas de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* fueron resistentes a la ampicilina, gentamicina, cefalotina, cefuroxima y ciprofloxacino y solo mostraron susceptibilidad al uso de amikacina y carbapenems.
- La susceptibilidad del *Staphylococcus coagulasa negativo* es distinta según el tipo de sepsis neonatal. Hubo mayor sensibilidad en el grupo de infección temprana en comparación con el de infección tardía con respecto a la oxacilina y gentamicina.
- Con la información obtenida por este estudio se puede actualizar el panorama bacteriológico al que se enfrenta el médico neonatólogo y permite una comparación actualizada de la susceptibilidad antibiótica de los microorganismos más frecuentes.
- Se recomienda unificar y difundir los criterios diagnósticos utilizados en los Servicios de Neonatología. Esto permitirá la identificación uniforme de casos para poder luego realizar comparaciones adecuadas. Además, se debería iniciar una vigilancia epidemiológica estricta en base a los aislamientos y patrones de sensibilidad de los microorganismos en los servicios de áreas críticas, y se propone la implementación de una nueva base de datos que se encuentre vinculada al Servicio de Laboratorio, para una mejor comunicación y notificación de casos.

## VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *The lancet*. 2010;375(9730):1969-87.
2. Vargas-Machuca JA, Salazar MT, Gamarra MC. Mortalidad Neonatal en el Perú y sus departamentos, 2011 – 2012. Perú, Lima: Ministerio de Salud (Perú), 2013.
3. Ávila V. Vigilancia Epidemiológica de la Mortalidad Fetal y Neonatal en el Perú, 2013. *Bol Epidemiol (Lima)*. 2013;22(16):302 - 5.
4. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Critical care medicine*. 2010;38(2):367-74.
5. Anderson MR, Blumer JL. Advances in the therapy for sepsis in children. *Pediatric clinics of North America*. 1997;44(1):179-205.
6. Dunser MW, Festic E, Dondorp A, Kissoon N, Ganbat T, Kwizera A, et al. Recommendations for sepsis management in resource-limited settings. *Intensive care medicine*. 2012;38(4):557-74.
7. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *The New England journal of medicine*. 2003;348(16):1546-54.
8. Shimabuku R, Velásquez P, Yábar J, Zerpa R, Arribasplata G, Fernández S, et al., editors. Etiología y susceptibilidad antimicrobiana de las infecciones neonatales. *Anales de la Facultad de Medicina*; 2004: UNMSM. Facultad de Medicina.
9. González Saravia IL. Agentes etiológicos de sepsis neonatal bacteriana y patrón de sensibilidad antimicrobiana en el servicio de neonatología del Hospital IV Víctor Lazarte Echegaray 2007-2012. 2013.
10. Ávila J, Tavera M, Carrasco M. Características epidemiológicas de la mortalidad neonatal en el Perú, 2011-2012. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. 2015;32(3):423-30.
11. Perú. Ministerio de Salud. Guía práctica clínica para la atención del recién nacido con sepsis [internet] [Resolución Directorial]. Lima, Perú: Ministerio de Salud - Hospital Cayetano Heredia; 2013 [15 de febrero del 2017]. Available from: [http://www.hospitalcayetano.gob.pe/transparencia/images/stories/resoluciones/RD/RD2013/rd\\_451\\_2013.pdf](http://www.hospitalcayetano.gob.pe/transparencia/images/stories/resoluciones/RD/RD2013/rd_451_2013.pdf).
12. Perú. Ministerio de Salud. Guía de Práctica Clínica para la Atención del Recién Nacido con Sepsis Bacteriana del Recién Nacido [Resolución Ministerial]. 2006 [15 de febrero del 2017]. Available from: <http://www.minsa.gob.pe/dgsp/documentos/Guias/RM1041-2006%20RN%20sano%20y%20enfermo.pdf>.
13. Tapia JL, Reichhard C, Saldías R, Isabel M, Abarzúa F, Pérez A, et al. Sepsis neonatal en la era de profilaxis antimicrobiana prenatal. *Revista chilena de infectología*. 2007;24(2):111-6.
14. Moreno MT, Vargas S, Poveda R, Saez-Llorens X. Neonatal sepsis and meningitis in a developing Latin American country. *The Pediatric infectious disease journal*. 1994;13(6):516-20.

15. Timana Cruz CS. Factores asociados a riesgo para Sepsis Neonatal Temprana en el Hospital Nacional Hipólito Uanue de Lima Enero – Diciembre 2004: Universidad Ricardo Palma; 2006.
16. Alvarado-Gamarra G, Alcalá-Marcos KM, Abarca-Alfaro DM, Bao-Castro V. Características microbiológicas y terapéuticas de la sepsis neonatal confirmada en un hospital de Lima, Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. 2016;33(1):74-82.
17. Haque KN, Khan MA, Kerry S, Stephenson J, Woods G. Pattern of culture-proven neonatal sepsis in a district general hospital in the United Kingdom. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2004;25(09):759-64.
18. Gladstone IM, Ehrenkranz RA, Edberg SC, Baltimore RS. A ten-year review of neonatal sepsis and comparison with the previous fifty-year experience. *The Pediatric infectious disease journal*. 1990;9(11):819-90.
19. Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath P. Neonatal sepsis: an international perspective. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2005;90(3):F220-FF4.
20. Zea-Vera A, Turin CG, Ochoa TJ. Unificar los criterios de sepsis neonatal tardía: propuesta de un algoritmo de vigilancia diagnóstica. *Revista peruana de medicina experimental y salud publica*. 2014;31(2):358-63.
21. Polin RA. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2012 May;129(5):1006-15. PubMed PMID: 22547779. Epub 2012/05/02. eng.
22. Shane AL, Stoll BJ. Recent developments and current issues in the epidemiology, diagnosis, and management of bacterial and fungal neonatal sepsis. *American journal of perinatology*. 2013;30(02):131-42.
23. Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, Martell-Cleary P, Morin C, Jewell B, et al. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005–2008. *The Pediatric infectious disease journal*. 2011;30(11):937.
24. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics*. 2011:peds. 2010-217.
25. Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, Mercer B, Romaguera J, O'sullivan MJ, et al. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study. *Pediatrics*. 2000;105(1):21-6.
26. Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK, Cotten CM, Clark RH, Benjamin Jr DK, et al. Early and late onset sepsis in late preterm infants. *The Pediatric infectious disease journal*. 2009;28(12):1052.
27. Reyes L, Carlos J, Verdugo Robles MÁ, Pérez Ramírez RO, Pérez Molina JJ, Ascencio Esparza EP, et al. Etiología y patrones de resistencia antimicrobiana en sepsis neonatal temprana y tardía, en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal. *Archivos argentinos de pediatría*. 2015;113(4):317-23.
28. 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. *Revista chilena de infectología*. 2015;32(4):447-52.
29. Alcalde Cuipal DJ. Características clínicas de la sepsis neonatal temprana en el Hospital Nacional Dos de Mayo, 2015. 2016.
30. Hammoud MS, Al-Taiar A, Al-Abdi SY, Bozaid H, Khan A, AlMuhairi LM, et al. Late-onset neonatal sepsis in Arab states in the Gulf region: two-year prospective study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2017;55:125-30.

31. Reyes L, Carlos J, Verdugo Robles MÁ, Pérez Ramírez RO, Pérez Molina JJ, Ascencio Esparza EP, et al. Etiología y patrones de resistencia antimicrobiana en sepsis neonatal temprana y tardía, en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal. *Arch argent pediatr*. 2015;113(4):317-23.
32. Resende DS, Peppe ALG, Reis Hd, Abdallah VOS, Ribas RM, Gontijo Filho PP. Late onset sepsis in newborn babies: epidemiology and effect of a bundle to prevent central line associated bloodstream infections in the neonatal intensive care unit. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2015;19(1):52-7.
33. Simental PS, Flores AMV, Barroeta EA, Inclán SP, Nogues DM. Agentes casuales de sepsis neonatal temprana y tardía: una revisión de diez años en el Hospital Infantil Privado. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría*. 2007;20(80).
34. Sankar MJ, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Sepsis in the newborn. *Indian journal of pediatrics*. 2008;75(3):261-6.
35. Al-Taiar A, Hammoud MS, Thalib L, Isaacs D. Pattern and etiology of culture-proven early-onset neonatal sepsis: a five-year prospective study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2011;15(9):e631-e4.
36. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *American journal of infection control*. 2008;36(5):309-32.
37. Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin D, Smith PB, et al. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early human development*. 2012;88:S69-S74.
38. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110(2):285-91.
39. Bedford Russell AR. Neonatal sepsis. *Paediatrics and Child Health*. 2015;25(6):271-5.
40. Shane AL, Stoll BJ. Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes. *Journal of Infection*. 2014;68:S24-S32.
41. Arora U, Jaitwani J. *Acinetobacter* spp.-an emerging pathogen in neonatal septicemia in Amritsar. *Indian journal of medical microbiology*. 2006;24(1):81.
42. Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* infection. *The New England journal of medicine*. 2008;358(12):1271-81.
43. Reiss I, Borkhardt A, Füssle R, Sziegoleit A, Gortner L. Disinfectant contaminated with *Klebsiella oxytoca* as a source of sepsis in babies. *The Lancet*. 2000;356(9226):310.
44. Berthelot P, Grattard F, Patural H, Ros A, Jelassi-Saoudin H, Pozzetto B, et al. Nosocomial colonization of premature babies with *Klebsiella oxytoca*: probable role of enteral feeding procedure in transmission and control of the outbreak with the use of gloves. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2001;22(03):148-51.
45. André P, Thébaud B, Guibert M, Audibert F, Lacaze-Masmonteil T, Dehan M. Maternal-fetal staphylococcal infections: a series report. *American journal of perinatology*. 2000;17(08):423-8.
46. Aly R, Shinefield HR, Maibach HI. Adherence of *Staphylococcus aureus* to infant nasal mucosal cells. *American Journal of Diseases of Children*. 1980;134(5):522-3.
47. Santos Julián R. Etiología bacteriana de sepsis neonatal tardía en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2010-2013. 2014.

48. Hyde TB, Hilger TM, Reingold A, Farley MM, O'Brien KL, Schuchat A. Trends in incidence and antimicrobial resistance of early-onset sepsis: population-based surveillance in San Francisco and Atlanta. *Pediatrics*. 2002;110(4):690-5.
49. Alarcon A, Pena P, Salas S, Sancha M, Omeñaca F. Neonatal early onset *Escherichia coli* sepsis: trends in incidence and antimicrobial resistance in the era of intrapartum antimicrobial prophylaxis. *The Pediatric infectious disease journal*. 2004;23(4):295-9.
50. Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nature Reviews Immunology*. 2007;7(5):379-90.
51. Sadeghi K, Berger A, Langgartner M, Prusa A-R, Hayde M, Herkner K, et al. Immaturity of infection control in preterm and term newborns is associated with impaired toll-like receptor signaling. *Journal of Infectious Diseases*. 2007;195(2):296-302.
52. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, Fanaroff AA, Duara S, Goldberg R, et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002–2003. *The Pediatric infectious disease journal*. 2005;24(7):635-9.
53. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *The New England journal of medicine*. 2002;347(4):240-7.
54. Makhoul IR, Sujov P, Smolkin T, Lusky A, Reichman B. Epidemiological, clinical, and microbiological characteristics of late-onset sepsis among very low birth weight infants in Israel: a national survey. *Pediatrics*. 2002;109(1):34-9.
55. Hofer N, Edlinger S, Resch B. Comparison of Risk for Early-onset Sepsis in Small-for-gestational-age Neonates and Appropriate-for-gestational-age Neonates Based on Lower Levels of White Blood Cell, Neutrophil, and Platelet Counts. *Pediatrics & Neonatology*. 2014;55(4):323-5.
56. Bartels DB, Schwab F, Geffers C, Poets CF, Gastmeier P. Nosocomial infection in small for gestational age newborns with birth weight < 1500 g: a multicentre analysis. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2007;92(6):F449-F53.
57. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatric Clinics of North America*. 2013;60(2):367-89.
58. Cifuentes Y, Ruiz A, Leal A, Muñoz L, Herrera M, Jiménez L. Perfil microbiológico de aislamientos en unidades neonatales en un hospital de tercer nivel de Bogotá, Colombia. *Revista de Salud Pública*. 2005;7(2):191-200.
59. Kumhar GD, Ramachandran V, Gupta P. Bacteriological analysis of blood culture isolates from neonates in a tertiary care hospital in India. *Journal of Health, Population and Nutrition*. 2002:343-7.
60. Sharma CM, Agrawal RP, Sharan H, Kumar B, Sharma D, Bhatia SS. "Neonatal Sepsis": Bacteria & their Susceptibility Pattern towards Antibiotics in Neonatal Intensive Care Unit. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2013;7(11):2511.
61. Tallur SS, Kasturi A, Nadgir SD, Krishna BV. Clinico-bacteriological study of neonatal septicemia in Hubli. *Indian journal of pediatrics*. 2000;67(3):169-74.
62. Al-Harathi AA, Dagriri KA, Asindi AA, Bello CS. Neonatal meningitis. *Saudi medical journal*. 2000;21(6):550-3.

63. Van Den Hoogen A, Gerards LJ, Verboon-Maciolek MA, Flier A, Krediet TG. Long-term trends in the epidemiology of neonatal sepsis and antibiotic susceptibility of causative agents. *Neonatology*. 2009;97(1):22-8.
64. Hierholzer W, Garner JS, Adams AB, Craven DE, Fleming DW, Forlenza SW, et al. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance: recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *Am J Infect Control*. 1995;23:87-94.
65. Karthikeyan G, Premkumar K. Neonatal sepsis: *Staphylococcus aureus* as the predominant pathogen. *Indian journal of pediatrics*. 2001;68(8):715-7.
66. Ako-Nai K, Adejuyigbe J, Ajayi V, Onipede M. The bacteriology of neonatal septicaemia in Ile-Ife, Nigeria. *Journal of tropical pediatrics*. 1999;45(3):146-51.
67. Bhat R, Lewis LES, Vandana K. Bacterial isolates of early-onset neonatal sepsis and their antibiotic susceptibility pattern between 1998 and 2004: an audit from a center in India. *Italian journal of pediatrics*. 2011;37(1):32.
68. Tamariz J, Agapito J, Horna G, Tapia E, Vicente W, Silva M, et al. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido en la comunidad aislados en tres hospitales de Lima-Perú. *Revista Medica Herediana*. 2010;21(1):4-10.
69. Mendoza Ticona CA, Velasquez Talavera R, Mercado Diaz L, Ballon Echegaray J, Maguiña Vargas C. Susceptibilidad antimicrobiana de *Staphylococcus aureus* sensible, con sensibilidad "BORDERLINE" y resistentes a la meticilina. *Revista Medica Herediana*. 2003;14(4):181-5.
70. Yalaz M, Çetin H, Akisu M, Aydemir S. Neonatal nosocomial sepsis in a level-III NICU: evaluation of the causative agents and antimicrobial susceptibilities. *The Turkish journal of pediatrics*. 2006;48(1):13.
71. Aletayeb SMH, Khosravi AD, Dehdashtian M, Kompani F, Aramesh MR. Identification of bacterial agents and antimicrobial susceptibility of neonatal sepsis: A 54-month study in a tertiary hospital. *African Journal of Microbiology Research*. 2011;5(5):528-31.
72. Bagla J, Ghosh V, Ramji S, Gothi D. Antimicrobial susceptibility patterns following change in antibiotic policy in NICU. *Pediatric Infectious Disease*. 2013;5(2):59-63.
73. Gupta A, Ampofo K, Rubenstein D, Saiman L. Extended spectrum  $\beta$  lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: a review of the literature. *Journal of perinatology*. 2003;23(6):439-43.
74. Robles-Alfaro R, Vela-Alfaro F, Huapaya-Huertas O, Chacón-Torrico H, editors. Relación entre el gasto en investigación y desarrollo con la producción científica en el Perú. *Anales de la Facultad de Medicina*; 2015: UNMSM. Facultad de Medicina.
75. Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatric Critical care medicine*. 2005;6(3):S45-S9.

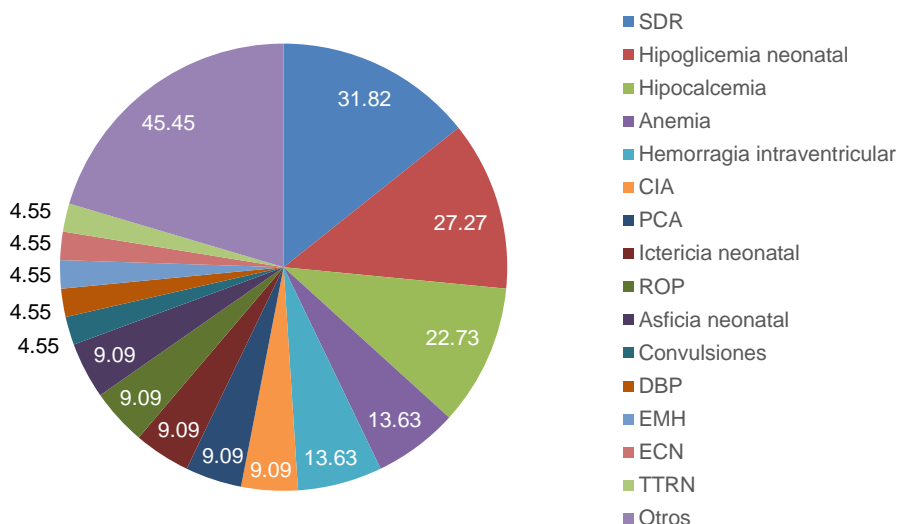


## VII. GLOSARIO

1. **Sepsis neonatal confirmada:** Desarrollo o aparición de infección sanguínea evidenciada mediante el aislamiento en cultivo de uno o más microorganismos no comensales y comensales durante el periodo comprendido desde el parto hasta 28 días de vida en recién nacidos a término, o desde el parto hasta 4 semanas después de la fecha probable de parto para recién nacidos pre término en presencia de síntomas y signos de infección o un resultado de PCR positivo. <sup>(75)</sup>
2. **Sepsis neonatal temprana:** Desarrollo de manifestaciones clínicas sugerentes de infección y la presencia de un cultivo positivo durante las primeras 72 horas de vida, generalmente ocasionada por la transmisión vertical de agentes patogénicos de la madre. <sup>(21, 75)</sup>
3. **Sepsis neonatal tardía:** Desarrollo de manifestaciones clínicas sugerentes de infección y la presencia de un cultivo positivo pasadas las 72 horas de vida hasta la culminación del periodo neonatal, generalmente ocasionada por la transmisión horizontal de agentes patogénicos provenientes del entorno hospitalario. <sup>(40, 75)</sup>
4. **Hemocultivo positivo:** Identificación de crecimiento de un agente etiológico patógeno en cultivo mediante el uso de muestras sanguíneas venosas o muestras de cordón umbilical tomadas previas al uso de antibióticos.
5. **Susceptibilidad antibiótica:** Crecimiento (resistente) o inhibición (sensible) de los microorganismos aislados en cultivo en antibiogramas con el uso del método de disco difusión y distintos tipos de antibióticos.

**VIII. ANEXOS**

**1. Anexo 1: Comorbilidades asociadas en los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada \***



\* Datos presentados como porcentaje.

SDR, síndrome de dificultad respiratoria; PCA, persistencia del conducto arterioso; EMH, enfermedad de membrana hialina; ECN, enterocolitis necrotizante; CIA, comunicación interauricular; ROP, retinopatía de la prematuridad; DBP, displasia broncopulmonar; TTRN, taquipnea transitoria del recién nacido.

Fuente: Datos obtenidos por el autor, HNAL 2010 - 2015.

**2. Anexo 2: Microorganismos aislados por frecuencia en los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada**

Microorganismo aislado	%	(n/N)
<b>Staphylococcus coagulasa negativo</b>	56,10	(23/41)
<b>Klebsiella pneumoniae</b>	9,76	(4/41)
<b>Staphylococcus aureus</b>	9,76	(4/41)
<b>Candida albicans</b>	4,88	(2/41)
<b>Escherichia coli</b>	4,88	(2/41)
<b>Enterococo spp.</b>	4,88	(2/41)
<b>Streptococcus α haemoliticus</b>	2,44	(1/41)
<b>Klebsiella oxitoca</b>	2,44	(1/41)
<b>Cardiobacterium haemoliticus</b>	2,44	(1/41)
<b>Acinetobacter</b>	2,44	(1/41)

Fuente: Datos obtenidos por el autor, HNAL 2010 - 2015.

### 3. Anexo 3: Microorganismos aislados según el tipo de sepsis neonatal en los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada

Microorganismo aislado	Sepsis neonatal			
	Temprana		Tardía	
	%	(n/N)	%	(n/N)
<b>Staphylococcus coagulasa negativo</b>	50	(4/8)	57,58	(19/33)
<b>Klebsiella pneumoniae</b>	12,50	(1/8)	9,09	(3/33)
<b>Staphylococcus aureus</b>			12,12	(4/33)
<b>Candida albicans</b>			6,06	(2/33)
<b>Escherichia coli</b>			6,06	(2/33)
<b>Enterococo spp.</b>	12,50	(1/8)	3,03	(1/33)
<b>Streptococcus α haemoliticus</b>	12,50	(1/8)		
<b>Klebsiella oxitoca</b>			3,03	(1/33)
<b>Cardiobacterium haemoliticus</b>			3,03	(1/33)
<b>Acinetobacter</b>	12,50	(1/8)		

Fuente: Datos obtenidos por el autor, HNAL 2010 - 2015.

### 4. Anexo 4: Microorganismos aislados según la clasificación de edad gestacional en los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada

Microorganismo aislado	Clasificación de edad gestacional									
	A término		Prematuro leve		Prematuro moderado		Prematuro extremo		Prematuro muy extremo	
	%	(n/N)	%	(n/N)	%	(n/N)	%	(n/N)	%	(n/N)
<b>Staphylococcus coagulasa negativo</b>	76,19	(16/21)	33,33	(2/6)	37,50	(3/8)	40	(2/5)		
<b>Klebsiella pneumoniae</b>			33,33	(2/6)			40	(2/5)		
<b>Staphylococcus aureus</b>	9,52	(2/21)	16,67	(1/6)	12,50	(1/8)				
<b>Candida albicans</b>			16,67	(1/6)					100	(1/1)
<b>Escherichia coli</b>	4,76	(1/21)			12,50	(1/8)				
<b>Enterococo spp.</b>					25	(2/8)				
<b>Streptococcus α haemoliticus</b>	4,76	(1/21)								
<b>Klebsiella oxitoca</b>							20	(1/5)		
<b>Cardiobacterium haemoliticus</b>					12,50	(1/8)				
<b>Acinetobacter</b>	4,76	(1/21)								

Fuente: Datos obtenidos por el autor, HNAL 2010 - 2015.

**5. Anexo 5: Microorganismos aislados según la clasificación de peso al nacer en los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada**

Microorganismo aislado	Clasificación de peso al nacer							
	Normosómico		Bajo peso		Muy bajo peso		Extremado bajo peso	
	%	(n/N)	%	(n/N)	%	(n/N)	%	(n/N)
<b>Staphylococcus coagulasa negativo</b>	77,27	(17/22)	20	(2/10)	50	(2/4)	40	(2/5)
<b>Klebsiella pneumoniae</b>			20	(2/10)			40	(2/5)
<b>Staphylococcus aureus</b>	9,09	(2/22)	20	(2/10)				
<b>Candida albicans</b>			10	(1/10)			20	(1/5)
<b>Escherichia coli</b>	4,55	(1/22)	10	(1/10)				
<b>Enterococo spp.</b>			20	(2/10)				
<b>Streptococcus α haemoliticus</b>	4,55	(1/22)						
<b>Klebsiella oxitoca</b>					25	(1/4)		
<b>Cardiobacterium haemoliticus</b>					25	(1/4)		
<b>Acinetobacter</b>	4,55	(1/22)						

Fuente: Datos obtenidos por el autor, HNAL 2010 - 2015.

**6. Anexo 6: Microorganismos aislados según la evaluación del crecimiento intrauterino en los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada**

Microorganismo aislado	Evaluación del crecimiento intrauterino			
	AEG		PEG	
	%	(n/N)	%	(n/N)
<b>Staphylococcus coagulasa negativo</b>	60	(21/35)	33,33	(2/6)
<b>Klebsiella pneumoniae</b>	8,57	(3/35)	16,67	(1/6)
<b>Staphylococcus aureus</b>	8,57	(3/35)	16,67	(1/6)
<b>Candida albicans</b>	2,86	(1/35)	16,67	(1/6)
<b>Escherichia coli</b>	5,71	(2/35)		
<b>Enterococo spp.</b>	5,71	(2/35)		
<b>Streptococcus α haemoliticus</b>	2,86	(1/35)		
<b>Klebsiella oxitoca</b>	2,86	(1/35)		
<b>Cardiobacterium haemoliticus</b>			16,67	(1/6)
<b>Acinetobacter</b>	2,86	(1/35)		

Fuente: Datos obtenidos por el autor, HNAL 2010 - 2015.