



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR
EL GRADO ACADEMICO DE BACHILLER EN
MEDICINA**

TÍTULO:

“ETIOLOGÍA DE LA SEPSIS NEONATAL TEMPRANA Y TARDÍA EN
LAS UCIs DE CLINICAS PRIVADAS DE LIMA-PERÚ”

“EARLY-ONSET AND LATE-ONSET NEONATAL SEPSIS ETIOLOGY
IN PRIVATE CLINICS NICUs FROM LIMA-PERU”

ALUMNA:

VALERIA PÉREZ MUTO

ASESORES:

DRA. THERESA OCHOA WOODSELL

DR. JAIME ZEGARRA DUEÑAS

TABLA DE CONTENIDOS

1. RESUMEN.....	2
2. ABSTRACT.....	3
3. INTRODUCCIÓN.....	4
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	6
5. RESULTADOS.....	8
6. DISCUSIÓN.....	11
9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES.....	17
10. DECLARACIÓN DE FINANCIAMIENTO.....	17
11. AGRADECIMIENTOS.....	17
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	18
14. ANEXOS (TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS).....	21

1. RESUMEN

Antecedentes: La sepsis neonatal juega un rol muy importante en la mortalidad infantil. Actualmente no existen muchos datos epidemiológicos de sepsis neonatal en Perú, donde los patógenos principales que causan esta entidad difieren de países desarrollados. **Objetivo:** Determinar cuáles son los patógenos más prevalentes de la sepsis neonatal temprana y tardía en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) de establecimientos de salud privados de Lima y sus patrones de resistencia. **Materiales y Métodos:** Este fue un estudio descriptivo, retrospectivo y multicéntrico. Se tomaron en cuenta todos los episodios de sepsis neonatal temprana y tardía confirmadas con hemocultivo y/o cultivo de líquido céfalo-raquídeo positivo en neonatos hospitalizados en UCIN e Intermedios de cuatro clínicas privadas de Lima durante el 2015, 2016 y 2017. Se incluyeron los datos epidemiológicos de 66 neonatos con diagnóstico de sepsis neonatal y el patrón de resistencia de 85 gérmenes aislados de un total de 79 episodios de sepsis neonatal. **Resultados:** La tasa de sepsis neonatal con hemocultivo positivo fue de 10.2/1000 nacidos vivos, siendo el 75.9% episodios tardíos. El 54.5% de los neonatos eran prematuros ≤ 32 semanas y 47% tuvieron muy bajo peso al nacer. Los Gram positivos fueron los patógenos aislados con mayor frecuencia (75.3%), siendo los *Staphylococcus* Coagulasa Negativos (CoNS) los más frecuentes (64.7%), tanto en sepsis temprana como tardía. Solo se aislaron 19 Gram negativos, en su mayoría Enterobacterias multiresistentes. **Conclusiones:** En las clínicas privadas de Lima, los CoNS son el patógeno más común de sepsis neonatal.

Palabras clave: Sepsis neonatal, UCI, hospital privado, etiología.

2. ABSTRACT

Background: Neonatal sepsis plays a very important role in infant mortality. Currently, there are not many epidemiological data on neonatal sepsis in Peru, where the main pathogens that cause this entity differ from developed countries. **Objective:** To determine the most prevalent pathogens of early-onset and late-onset neonatal sepsis in Neonatal Intensive Care Units (NICU) of private health facilities in Lima and their resistance patterns. **Materials and Methods:** This was a descriptive, retrospective and multi-centric study. All episodes of early and late-onset neonatal sepsis confirmed with positive blood culture and /or cephalo-spinal fluid culture in neonates hospitalized in NICU from four private clinics in Lima during 2015, 2016 and 2017 were included. Epidemiological data of 66 neonates diagnosed with neonatal sepsis and the resistance pattern of 85 isolated germs out of a total of 79 episodes of neonatal sepsis were analyzed. **Results:** The rate of neonatal sepsis with positive blood culture was 10.2 / 1000 live births, with 75.9% late episodes. 54.5% of the neonates were premature ≤ 32 weeks and 47% had very low birth weight. Gram positives were the most frequently isolated pathogens (75.3%), with *Staphylococcus* Coagulase Negatives (CoNS) being the most frequent one (64.7%), in early and late-onset sepsis. Only 19 Gram negative were isolated, mostly multiresistant Enterobacteria. **Conclusions:** In private clinics in Lima, CoNS are the most common causative agent in neonatal sepsis.

Key words: Neonatal sepsis, ICU, private hospital, etiology.

3. INTRODUCCIÓN

La sepsis neonatal se define usualmente como “un síndrome clínico en un infante de 28 días de vida o menor, manifestada por signos sistémicos de infección y el aislamiento de un patógeno bacteriano de la sangre” (1). Su clasificación se basa en el tiempo de vida del recién nacido, siendo 72 horas el punto de corte establecido para diferenciar entre sepsis temprana y tardía (2). En ambos casos, la prevalencia es mayor en recién nacidos pre-término o con edad gestacional menor de 34 semanas y en recién nacidos con muy bajo peso al nacer (3).

Esta patología constituye un reto de salud pública, ya que es una causa importante de mortalidad neonatal, estimándose aproximadamente un millón de muertes anualmente (4) (5). Teniendo en cuenta que, según la OMS en el 2016, el 46% de muertes en niños menores de 5 años correspondieron al periodo neonatal y que en el Perú la tasa de mortalidad en neonatos fue de 7.5 por cada 1000 nacidos vivos (1) (6), es importante tener en cuenta las infecciones en recién nacidos y realizar un esfuerzo por mejorar el diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado.

Un aspecto importante es que apenas existe la sospecha de sepsis neonatal, se debe iniciar tratamiento antibiótico empírico, con el fin de reducir la mortalidad y las secuelas de neurodesarrollo de estos neonatos. Sin embargo, muchos estudios han reportado que la sobreutilización y prolongación de este tratamiento, la mayoría de veces administrado pacientes con cultivos negativos, alarga el tiempo de hospitalización, y se ha relacionado con resultados adversos, como sepsis neonatal tardía, enterocolitis necrotizante y muerte, (2) además de generar un incremento significativo en la prevalencia de gérmenes resistentes en las unidades de cuidado intensivo neonatal. (3)

Para administrar un tratamiento empírico adecuado, debe conocerse la etiología de la sepsis neonatal. Sin embargo, esta varía entre regiones y factores como los gérmenes que colonizan la vía del parto, comorbilidades de la madre y del neonato, la prematuridad, el peso al nacer, la nutrición parenteral, la realización de procedimientos invasivos y microorganismos presentes en las unidades de cuidados neonatales, e incluso colonizadores de los cuidadores de salud. (2)(7)

Los pocos estudios realizados en Latinoamérica muestran que los patógenos predominantes suelen ser en su mayoría enterobacterias, especialmente en la sepsis temprana. En el caso de la tardía se han encontrado casos de *Staphylococcus* Coagulasa Negativa (CoNS), pero sigue habiendo una importante presencia de los Gram negativos y *Staphylococcus aureus*. (3)(8)

En los últimos años, Perú ha empezado a implementar Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal (UCIN) modernas, con mayor cuidado por la bioseguridad y control de infecciones, y que en muchos aspectos se asemejan a UCIN de países desarrollados. Este cambio está empezando a implementarse en algunos hospitales del estado, pero desde hace varios años clínicas privadas de Lima ya cuentan con estos avances en salud. Entonces, es posible que la prevalencia de los microorganismos en países como Perú no se ajuste ni al perfil de país desarrollado ni al de en vías de desarrollo.

Con este estudio, se quiso comprobar si con la transición de modelos económicos, mejoras en el campo de la salud y la modernización de las unidades de cuidado intensivo de hospitales, la prevalencia de patógenos migrará a un patrón más similar al de países desarrollados. Conocer a qué gérmenes se enfrentan los profesionales de salud en mayor frecuencia y su patrón de resistencia es fundamental para hacer elección de terapias antimicrobianas

empíricas, y disminuir la mortalidad neonatal, la prolongación innecesaria de uso de antibióticos, las estancias hospitalarias y los efectos adversos en neonatos.

Por lo tanto, el objetivo principal de este estudio fue determinar cuáles son los patógenos más prevalentes de la sepsis neonatal en unidades de cuidados intensivos neonatales de establecimientos de salud privados en Lima, Perú. Los objetivos secundarios fueron determinar la prevalencia de la sepsis neonatal, tanto temprana como tardía; comparar los patógenos principales entre sepsis neonatal temprana y tardía; comparar la prevalencia de los patógenos de la sepsis neonatal según el peso al nacer y la edad gestacional; y describir los patrones de resistencia antimicrobiana.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Este fue un estudio descriptivo de tipo transversal, retrospectivo y multicéntrico. La población fue conformada por todos los neonatos menores a un mes de vida o 40 semanas de edad gestacional corregida, con diagnóstico confirmado de sepsis neonatal, temprana o tardía, que estuvieron hospitalizados entre enero del 2015 y diciembre del 2017, en una de las Unidades de Cuidados Intensivos e Intermedios Neonatales (UCIN) de cuatro clínicas privadas de Lima.

El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y de cada una de las clínicas participantes. En cada una de estas se recolectó la información de número de nacimientos, número de ingresos a UCIN y del número de neonatos con al menos un episodio de sepsis confirmado con hemocultivo o cultivo de líquido acéfalo raquídeo (LCR).

Los datos se obtuvieron de los servicios de epidemiología, neonatología y/o laboratorio; en algunos casos fue necesario buscar en las bases de datos de los servicios y/o en las historias clínicas archivadas. Se recogieron los datos de los niños hospitalizados tanto en Unidades de Cuidados Intensivos como en Unidades de Cuidados Intermedios. En dos de las clínicas, el registro de epidemiología o de neonatología sí diferenciaba UCIN de Intermedios; sin embargo, en las otras dos los registros no especificaban si el neonato estaba hospitalizado en uno u otro, ya que se consideraban un solo espacio físico y un solo servicio.

Toda la información demográfica y clínica de los neonatos pertinente para el estudio; y los resultados y patrones de resistencia de los cultivos positivos de estos, fueron registradas en fichas de recojo de datos y posteriormente ingresados a una base de datos en Excel.

Se recogieron datos de neonatos que tuvieron al menos un episodio de sepsis neonatal confirmada por cultivo durante los años 2015, 2016 y 2017. En una de las clínicas, se excluyeron a dos neonatos con cultivos positivos; uno que era mayor a un mes de vida o a 40 semanas de edad corregida; y otro en cuyo caso no se pudo obtener la información relevante completa.

De los hemocultivos y cultivos de LCR positivos, se evaluó si pertenecían al mismo episodio; y de ser así, si se trataba del mismo patógeno y el mismo patrón de resistencia. De esta forma, si algún episodio de sepsis tuvo dos cultivos positivos para el mismo patógeno, solo se consideró como uno para el análisis para asegurar que no hubiera datos duplicados.

En el caso de los *Staphylococcus* Coagulasa Negativa, todos fueron incluidos en la base de datos. Dado que este puede ser un contaminante, o un patógeno causal de sepsis neonatal, se

utilizaron criterios basados en los descritos por Zea-Vera (9) y Stoll(10). De acuerdo a estos, se buscó en las historias clínicas y/o reportes de laboratorio si el neonato contaba con 2 o más cultivos positivos para CoNS durante el mismo episodio, resultado de Proteína C Reactiva (PCR) positivo según el laboratorio correspondiente; o si recibió ≥ 7 días tratamiento antibiótico anti-estafilocócico. Si cumplía alguno de las condiciones mencionadas, se clasificó como “confirmada”. Sin embargo, en muchos episodios de sepsis neonatal por CoNS no fue posible conseguir información sobre los criterios propuestos. En estos casos, se consideró en el análisis como “sepsis probable” por CoNS.

Para las tablas de resistencia antibiótica, se utilizaron las sugerencias del “Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing” del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) del 2017 (11). Se describió la resistencia antibiótica de las diferentes especies o géneros de patógenos, para diversos antibióticos, seleccionados según las recomendaciones de la guía mencionada.

5. RESULTADOS

De las cuatro clínicas participantes; dos establecimientos son de categoría III-1; uno es II-2; y otro II-1 y especializado en salud materno-infantil. El número de nacimientos varía en cada centro y cada año; el total de nacimientos entre todas las clínicas en los tres años fue de 9723. Se reportaron un total de 1280 ingresos a UCIN. La tasa de incidencia de sepsis neonatal confirmada, en general, fue de 10.2 por cada 1000 nacidos vivos y 71.8 por cada 1000 hospitalizados en UCIN; lo que supone una prevalencia de 0.7% (66/9723) de los nacidos y 5.2% (66/1280) de los ingresos a UCIN, respectivamente, (ver tabla 1 y 2). Se consideró la tasa según ingreso a UCIN y no a ambos servicios (UCIN e Intermedios), porque en las

clínicas que sí diferenciaron ambos servicios en sus registros, su pudo ver que todos los neonatos que tuvieron sepsis estuvieron al menos unos días hospitalizados en UCIN. De los 66 niños con sepsis neonatal, catorce fueron transferidos desde otra institución. El 54.5% de los neonatos eran prematuros ≤ 32 semanas y 47% tuvieron muy bajo peso al nacer (ver tabla 3).

Once de los 66 pacientes mencionados tuvieron más de un episodio de sepsis durante su hospitalización, por lo que el número total de episodios fue 79. Debido a que en siete episodios se encontraron dos patógenos simultáneamente, se ha analizado la información de un total de 85 patógenos aislados. Los Gram positivos constituyeron un 75.3% del total; el 85.9% de estos fueron CoNS. Solo 22.4% fueron Gram negativos (ver tabla 4).

Tanto en las sepsis tempranas como en la tardías, predominaron los CoNS (65.4 % y 64.6% respectivamente. Sin embargo, en el caso de las tempranas, solo se aislaron solo dos Gram negativas (dos *Escherichia coli*, una de ellas BLEE) y los Gram positivos constituyeron el 85.4% de los gérmenes encontrados en sepsis tempranas; con un caso por *Streptococcus* del grupo B (GBS), uno por *S. aureus*, uno por *L. monocytogenes* y uno por *Enterococcus*. Se encontraron dos casos de sepsis por *Candida albicans*, una temprana y una tardía. En niños prematuros ≤ 32 semanas y en ≤ 1500 gr de peso al nacer, el principal patógeno también fueron los CoNS, pero los Gram negativos fueron aislados en un 25% y 29% respectivamente (tabla 5).

Del total de 85 patógenos aislados, 22.4% correspondieron a Gram negativos, siendo los principales *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella sp.* y *Enterobacter cloacae*. La mayoría fueron Gram positivos (75.3%), siendo 85.9% de estos CoNS. 26 de 55 fueron identificados

como *Staphylococcus epidermis* y 19 no fueron subcategorizados en especies. Solo 10.6% del total de patógenos fueron Gram positivos no CoNS, con *Enterococcus* sp. a la cabeza (5/9). Las frecuencias y porcentajes de cada patógeno se encuentran detallados en la tabla 6.

Debido a que los patógenos de los neonatos transferidos pueden ser distintos a la de los neonatos nacidos en alguna de las clínicas estudiadas, se ha determinado que entre los 14 transferidos hubo 18 episodios; cuatro tempranos y 14 tardíos. De los 14 neonatos, seis provenían de hospitales (dos de EsSalud; tres hospitales fuera de Lima) y todos ellos tuvieron sepsis tardía. Entre los patógenos aislados en los transferidos de hospital; se encontraron cuatro CoNS, dos *Klebsiella* sp. BLEE y un *Enterococcus* sp. En las sepsis tempranas transferidas (todas de clínicas de menor complejidad), se aislaron dos CoNS, una *Candida albicans* y un *S. aureus*.

Se separaron los CoNS confirmados como agente causal del episodio de sepsis, de aquellos que no cumplieron los criterios o no se pudo obtener la información acerca de estos y se han categorizado como patógenos “probables”. El 50.9% (28/55) de los CoNS pudieron confirmarse por medio de uno o varios de los criterios antes mencionados. De los 28 confirmados; 16 cumplían el criterio de existir dos cultivos positivos en el mismo episodio para el mismo patógeno, 7 tenían PCR positivo durante el episodio y 5 habían recibido 7 o más días de antibioticoterapia dirigida a combatir *Staphylococcus*, El 49.1% restante, se consideraron patógenos “probables”, sin poderse afirmar que fueron contaminantes, por datos insuficientes con respecto al resultado de PCR y el uso de antibióticos durante el episodios (ver tabla 7). En ambos casos, el *Staphylococcus epidermidis* es el más frecuente. Incluso excluyendo aquellos 27 CoNS cuya patogenicidad no pudo ser confirmada, seguirían constituyendo el agente más frecuente de sepsis neonatal, con 48.3% (28/58) de los casos.

Por último, en las tablas 8a y 8b, se agruparon los patógenos por especie o género y se describió la resistencia de estos con respecto a los antibióticos pertinentes. Todas las *Klebsiella* sp. aisladas (5/5); 4/5 de las *E. coli*; y 1/4 de las *Enterobacter cloacae*, fueron clasificadas como bacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE). Por otro lado, se probó la susceptibilidad a vancomicina de 46 de los 55 CoNS, siendo el 100% susceptible. Sin embargo, más de 90% (45/49) fueron resistentes a penicilina, 63.8% (30/47) a oxacilina, 62.7% (32/51) a clindamicina y el 100% (38/38) resistentes a ampicilina. Más de 50% de los CoNS fueron resistentes a las cuatro generaciones de cefalosporinas.

6. DISCUSIÓN

Existe una gran heterogeneidad en cuanto al número de nacimientos por clínicas, que no parece estar relacionado con la categoría del establecimiento de salud. Las dos de mayor capacidad resolutive son las que menos nacimientos han tenido sumando esos tres años; sin embargo, este número ha ido aumentando anualmente. Asimismo, los ingresos a UCIN parecen no mantener relación con el número de nacimientos, pero sí con la capacidad resolutive. Puede asumirse que este mayor número de ingresos a UCI se debe a los traslados que se hacen desde establecimientos de categorías I y II. Este hecho se ha podido confirmar en la clínica B, donde además más de un cuarto de los pacientes con sepsis neonatal han sido transferidos (tabla 3). Esto también podría ayudar a explicar por qué dicha institución (clínica B) tiene una tasa de episodios de sepsis neonatal y de sepsis temprana por nacidos vivos mucho mayor a las otras tres clínicas.

En una revisión sistemática del 2005 de Zaidi (12), donde se comparó la incidencia de la sepsis neonatal y cuáles eran los patógenos prevalentes en países en vías de desarrollo, entre 1990 y el 2004, se puede ver que la incidencia varía mucho entre regiones e incluso entre los estudios realizados en un mismo país. Por ejemplo, Panamá tiene una tasa menor a cinco episodios de sepsis confirmados por hemocultivos por cada 1000 nacidos en hospital; mientras que Haití rodea 10/1000. En el caso de la India y Nigeria, por ejemplo, las tasas varían entre 5 y 23/1000 nacidos en hospitales. En el presente estudio, se pudo encontrar que existe una tasa de 10.2 episodios de sepsis neonatal confirmada por cultivo por cada 1000 nacidos en clínicas privadas de un país en vías de desarrollo.

Según el estudio de Marín-Romero (13), en México la tasa de sepsis neonatal varía de 4 a 15.4 por cada mil nacidos vivos. Por otro lado, en Venezuela, Pérez y Clemades (14) reportaron que la tasa de infecciones por cada 1000 nacidos vivos fue 17.3 en el 2011 y 9.2 en el 2012. Estas cifras son similares a las encontradas en este estudio. Asimismo, en el estudio de Venezuela, se señaló que 66.6% de los casos se dieron en prematuros; y que la mayoría de sepsis confirmadas fueron tardías (46/66). (14) En el de México, en cambio, afirman que de las sepsis confirmadas con hemocultivo, 19/31 pertenecieron a tardía. (13)

En un estudio realizado en Perú, en un hospital de referencia de Lima Metropolitana, de categoría III-1, en dos años (2011 y 2012) se reportó 8261 nacidos vivos, encontrando 200 neonatos con sospecha de sepsis clínica; 34 de ellos con cultivos positivos (15). Por lo tanto, encontraron una tasa de 4.1 episodios de sepsis confirmada por cada 1000 nacidos vivos; menor al número encontrado en este estudio. Sin embargo, el número de sepsis probables y a las que se administró tratamiento empírico, fue mucho mayor. Esto podría deberse a los

protocolos para la recolección de muestras y los estándares del análisis del laboratorio del hospital.

Con respecto a la distribución de patógenos encontrados y descritos en la tabla 6, se puede comprobar que de las sepsis confirmadas con cultivo, en tan solo 22.4% se han aislado bacterias Gram negativas; mientras que 64.7% son causadas por *Staphylococcus* Coagulasa Negativa. Solo se encontraron dos casos de sepsis causadas por hongos y un caso de *L. monocytogenes*. Las bacterias Gram positivas no CoNS (*L. monocytogenes*, *Enterococcus*, *S. aureus* y GBS) solo conformaron un total del 10.6% de todos los patógenos encontrados. Esta información difiere de otros estudios realizados en distintos países en vías de desarrollo, donde se aíslan mayores porcentajes de Gram negativos y de hongos. Marín-Romero (13), encontró 16.1% de Gram negativos y 9.6% de hongos; sin embargo su número de hemocultivos fue mucho menor (31). Según el estudio realizado en Venezuela (14), 18.1% de los organismos aislados fueron CoNS; 18.1% *Candida*; y 25.9% Gram negativos. Sin embargo, estos cultivos pertenecieron a distintos tipos de muestras, incluyendo secreciones endotraqueales y urocultivos, pero en su mayoría fueron hemocultivos.

En la revisión de Zea-Vera y Ochoa (8), se describe que en países desarrollados, 43-58% de sepsis neonatal temprana son causados por GBS, seguido por *E. coli*(18-29%), y 39-54% de sepsis neonatal tardías cuentan con hemocultivo positivo para *Staphylococcus* Coagulasa negativa (CoNS por sus siglas en inglés), seguidos por *E. coli*, *Klebsiella* sp., *S. aureus* y *Candida albicans*. Sin embargo, mencionan que en las sepsis tempranas, según lo reportado solo 1-5% son CoNS, lo cual difiere mucho de los resultados de este estudio. En países en vías de desarrollo, según esta revisión, los principales patógenos tanto para sepsis neonatal temprana como tardía son *Klebsiella* sp. y *S. aureus*. Se estima que en estas regiones, los GBS

solo están involucrados en 2-8% de las sepsis neonatales tempranas y los CoNS en menos del 28% de las tardías. (8) Este último dato acerca de los CoNS difiere mucho de lo encontrado en este estudio, donde estos gérmenes conforman la mayoría de los episodios de sepsis neonatal tanto temprana como tardía y solo se encontró un episodio de sepsis temprana por GBS (1.1%), cifra menor a la estimada.

Otro estudio en México, por Lona Reyes, Verdugo Robles et al. (3), mostró que en la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal del Nuevo Hospital Civil de Guadalajara, los agentes causales de 67.6% de los casos de sepsis neonatal temprana y de 44.9% de los de sepsis neonatal tardía fueron enterobacterias; mientras que acá solo constituyeron el 10% de las sepsis tempranas y 26.2% de las tardías.

Respaldando los resultados encontrados en este estudio, en la investigación llevada a cabo en el Perú, por Alvarado-Gamarra y Alcalá-Marcos (15), entre el 2011 y el 2012 en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, se determinó que el principal patógeno tanto en sepsis neonatal temprana como tardía fue el CoNS. Sin embargo, los criterios para excluirlo como contaminantes no fueron estrictos y bastó un cultivo para considerarlo patógeno. (15) Los siguientes dos gérmenes más comúnmente aislados fueron *Staphylococcus aureus* y enterobacterias.

Un estudio de la cohorte de NEOCOSUR (16), que incluyó a pacientes de muy bajo peso nacidos entre el 2001 y el 2013 en Argentina, Brasil, Chile, Paraguay, Perú y Uruguay, determinó que el 58.7% de agentes causales del primer episodio de sepsis neonatal tardía fueron Gram positivos, principalmente CoNS (44.3%). Similarmente, en el presente estudio, 64.6% de los gérmenes encontrados en los episodios de sepsis tardías fueron CoNS.

En el estudio por Alvarado(15), entre 66 y 90% de las bacterias causales de sepsis neonatal eran resistentes a al menos a un antibiótico. Por otro lado, el estudio de Lona Reyes (3) realizado en una UCIN en Guadalajara, de las enterobacterias encontradas, 40% eran productoras de beta-lactamasas y 65.5% de *Staphylococcus* sp era resistente a oxacilina. En este estudio se encontró que de todas las enterobacterias, 71.4% (10/14) fueron productoras de beta-lactamasas de espectro extendido, especialmente la *Klebsiella* sp., con 5/5 con patrón de BLEE. De las enterobacterias, el *Enterobacter cloacae* fue el que menor proporción de BLEE tuvo (1/4). Similar al estudio mencionado, se halló que 62.5% de los *Staphylococcus*sp. fueron resistentes a oxacilina. Adicionalmente se encontró que de los CoNS, el 100% fueron resistentes a ampicilina y más de la mitad resistentes a todos los grupos de cefalosporinas. Más del 60% fueron resistentes a aminoglucósidos.

Esto último podría deberse al amplio uso de estos antibióticos (especialmente ampicilina y aminoglucósidos). En vista de que se ha encontrado que la mayoría de patógenos causales de sepsis neonatal tanto temprana como tardía son CoNS resistentes a ampicilina y oxacilina, pero con susceptibilidad total a vancomicina, debería reevaluarse el uso de las terapias empíricas para sepsis neonatal, ya que en lugar de tratar adecuadamente esta patología, pueden contribuir a generar una mayor resistencia de estos patógenos en las UCIN de Lima.

También debe tenerse en cuenta lo mismo en el caso se aíse o se sospeche de Gram negativos. Un porcentaje considerable de estos son BLEE, resistentes a ampicilina, aminoglucósidos, cefalosporinas, pero con susceptibilidad a piperacilina-tazobactam y carbapenems. Utilizar como terapia empírica ampicilina o gentamicina podría tener efectos adversos y aumentar la resistencia de las enterobacterias.

La principal limitante de este estudio es que al ser retrospectivo, no podemos asegurar que los gérmenes obtenidos corresponden a contaminantes o no, ya que no conocemos las condiciones en que fueron tomados los hemocultivos. Con relación a la representatividad de la muestra, debemos señalar que si bien existen un número muy grande de lo que se puede designar como “Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal” en Lima, en realidad son muy pocas las que cumplen con los criterios para llevar dicha calificación, y de ellas, que no son más de 7, se tiene a 4 clínicas. El número de neonatos con sepsis neonatal confirmada fue bajo, y tal vez no sea posible extrapolar estos resultados a todos los neonatos nacidos en clínicas de Lima. Sin embargo, la tasa de sepsis neonatal confirmada con cultivos descrita en otros estudios suele ser baja.

Por otro lado, recolección y procesamiento de datos fue adaptado a cada clínica, ya que tenían distintos protocolos para el registro epidemiológico y almacenamiento de datos. Es posible que algunos casos de sepsis neonatal hayan pasado desapercibidos y no se hayan incluido en el estudio por falta de un registro sistemático. Como ya se mencionó, al ser retrospectivo, fue difícil recolectar toda la información con respecto a los criterios utilizados para descartar los CoNS contaminantes.

Pese a las limitaciones, este estudio ha sido uno de los pocos realizados en el Perú que estudie la etiología de la sepsis neonatal en establecimientos privados. La información recolectada es importante para futuras mejoras en el diagnóstico temprano y tratamiento empírico adecuado de esta patología a nivel de Lima metropolitana. Además, tiene la ventaja de haber incluido a los CoNS dentro de los casos de sepsis, pero diferenciando los casos entre “confirmado” o “probable” según criterios específicos.

En conclusión, la tasa promedio de sepsis neonatal en clínicas privadas de Lima es de 10.2/1000 nacidos vivos; siendo 22.8% episodios tempranos. El 54.5% (36/66) de los neonatos eran prematuros ≤ 32 semanas de edad gestacional. El 64.7% de las sepsis con hemocultivos positivos fueron causadas por CoNS, de los cuales 50.9% fueron confirmados con alguno de los criterios mencionados. El CoNS es el principal patógeno de los episodios de sepsis tanto temprana como tardía, y la mayoría son resistentes a oxacilina. Los Gram negativos constituyeron 27.1% de los caos, pero todas las cepas fueron multiresistentes.

9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

No existe conflicto de intereses por parte de las clínicas participantes o de los investigadores de este estudio.

10. DECLARACIÓN DE FINANCIAMIENTO

Este fue un estudio autofinanciado y no se utilizaron recursos de instituciones públicas ni privadas, ni de terceras personas.

11. AGRADECIMIENTOS

Se agradece su participación a las cuatro clínicas que aceptaron formar parte de este estudio. Gracias a la Dirección Médica y a los responsables de aprobar este proyecto en cada clínica y conceder acceso a la información necesaria para llevar a cabo esta investigación, la cual no hubiera sido posible sin el apoyo y participación activa de los médicos jefes y licenciadas encargadas de los servicios de neonatología y UCIN. Además, se agradece la ayuda de los jefes y encargados de los laboratorios que trabajan con cada clínica y a los responsables de epidemiología de cada institución.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

(1) GHO | World Health Statistics data visualizations dashboard | Neonatal mortality [Internet]. Apps.who.int. 2018 [cited 8 January 2018]. Available from: <http://apps.who.int/gho/data/node.sdg.3-2-viz-3?lang=en>

(2) Dong Y, Speer C. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition. 2014;100(3):F257-F263.

(3) Lona J, Verdugo M, Pérez R. 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(04).

(4) Shining a spotlight on maternal and neonatal sepsis: World Sepsis Day 2017 [Internet]. World Health Organization. 2018 [cited 8 January 2018]. Available from: http://www.who.int/reproductivehealth/topics/maternal_perinatal/world-sepsis-day/en/

(5) Causes of child mortality [Internet]. World Health Organization. 2018 [cited 8 January 2018]. Available from: http://www.who.int/entity/gho/child_health/mortality/causes/en/index.html

(6) Newborns: reducing mortality [Internet]. World Health Organization. 2018 [cited 8 January 2018]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs333/en/>

(7) Kuppala V, Meinen-Derr J, Morrow A, Schibler K. Prolonged Initial Empirical Antibiotic Treatment is Associated with Adverse Outcomes in Premature Infants. The Journal of Pediatrics. 2011;159(5):720-725.

(8)Zea-Vera A, Ochoa T. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. Journal of Tropical Pediatrics. 2015;61(1):1-13.

(9) Zea-Vera A, Turin C, Ochoa T. Unificar los criterios de sepsis neonatal tardía: propuesta de un algoritmo de vigilancia diagnóstica. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública. 2014;31(2).

(10) Stoll B, Hansen N, Fanaroff A, et al. Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Neonates: The Experience of the NICHD Neonatal Research Network. PEDIATRICS. 2002;110(2):285-291.

(11) CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing.27th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017.

(12) Zaidi A, Huskins W, Thaver D, et al. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. TheLancet. 2005;365(9465):1175-1188.

(13) Marín-Romero M, Iglesias-Leboreiro J, Bernárdez-Zapata I, Rendón-Macías ME. Características de la sepsis neonatal en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de atención privada. Revista Mexicana de Pediatría. 2015; 82: 93-97.

(14) Pérez Y, Clemades AM, Mederos Y, et al. Sepsis neonatal grave en una unidad de cuidados intensivos. Revista cubana de pediatría. 2015; 87: 50-60.

(15) Alvarado-Gamarra G, Alcalá-Marcos K, Abarca-Alfaro D, 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 Pública*. 2016;33(1):74.

(16) Escalante M, Ceriani-Cernadas J, D'Apremont I, Bancalari A, Webb V, Genes L, Villarroel L, Munoz E and Tapia J. (2018). Late Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Infants in the South American NEOCOSUR Network. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, p.1.

14. ANEXOS (TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS)

Tabla 1. Episodios de sepsis por clínica durante el 2015, 2016 y 2017.

Código Clínicas	Nacimientos				Ingresos UCIN				No. Niños con sepsis				No. Episodios de sepsis				No. Episodios sepsis tempranas				No. Episodios sepsis tardías			
	2015	2016	2017	Total	2015	2016	2017	Total	2015	2016	2017	Total	2015	2016	2017	Total	2015	2016	2017	Total	2015	2016	2017	Total
A (II-1)	1140	915	780	2835	93	64	44	201	10	3	3	16	10	3	4	17	2	0	0	2	8	3	4	15
B (III-1)	491	502	510	1503	83	102	122	307	9	10	7	26	13	11	10	34	4	2	2	8	9	9	8	26
C (III-1)	360	811	849	2020	150	244	184	578	4	6	1	11	5	9	1	15	0	0	1	1	5	9	0	14
D (II-2)	1109	1130	1126	3365	58	81	55	194	2	7	4	13	2	7	4	13	0	5	3	8	2	2	1	5
TOTAL	3100	3358	3265	9723	384	491	405	1280	25	26	15	66	30	30	19	79	6	7	6	19	24	23	13	60

Tabla 2. Tasas de episodios de sepsis tempranas y tardías por clínica y por año.

Código	Cat.	Tasa episodios / 1000 nacidos vivos				Tasa episodios / 1000 ingresos a UCIN				Tasa episodios sepsis temprana / 1000 nacidos vivos				Tasa episodios sepsis tardía / 1000 nacidos vivos			
		2015	2016	2017	Total	2015	2016	2017	Total	2015	2016	2017	Total	2015	2016	2017	Total
Clínica A	(II-1)	8.8	3.3	5.1	5.7	107.5	46.9	90.9	81.8	1.8	0.0	0.0	0.6	7.0	3.3	5.1	5.1
Clínica B	(III-1)	26.5	21.9	19.6	22.7	156.6	107.8	82.0	115.5	8.1	4.0	3.9	5.4	18.3	17.9	15.7	17.3
Clínica C	(III-1)	13.9	11.1	1.2	8.7	33.3	36.9	5.4	25.2	0.0	0.0	1.2	0.4	13.9	11.1	0.0	8.3
Clínica D	(II-2)	1.8	6.2	3.6	3.9	34.5	86.4	72.7	64.5	0.0	4.4	1.8	2.1	1.8	1.8	0.9	1.5
TOTAL		12.7	10.6	7.4	10.2	83.0	69.5	62.8	71.8	2.5	2.1	1.9	2.2	10.3	8.5	5.4	8.1

Tabla 3. Características demográficas y clínicas de los recién nacidos con sepsis neonatal confirmada.

Clínica	No. neonatos con sepsis	No. neonatos con sepsis temprana	Neonatos transferidos*	Neonatos de sexo femenino	Neonatos de nacimientos múltiples	Neonatos con sepsis ≤32 semanas	Neonatos con sepsis <1500 gr	Neonatos con sepsis fallecidos*	Neonatos con >1 episodio
A	16	2	0	7	5	9	7	2	1
B	26	8	7	8	2	15	13	7	7
C	11	1	4	8	2	6	7	3	3
D	13	8	3	8	2	6	4	0	0
Total	66	28.7% (19/66)	21.2% (14/66)	47% (31/66)	16.7% (11/66)	54.5% (36/66)	47% (31/66)	18.2% (12/66)	16.7% (11/66)

*Se refiere a neonatos transferidos desde otra institución de salud, ya sea pública o privada.

*Neonatos son sepsis que fallecieron durante la hospitalización.

Tabla 4. Clasificación de los episodios de sepsis por tipo de patógeno.

Clínica	Nro. de episodios de sepsis	Nro. episodios con doble patógeno	Nro. de patógenos	No. Hongos	No. Gram (-)	No. Gram (+)	No. Gram (+) No CoNS	No. Gram (+) CoNS	Sepsis por CoNS confirmada	Sepsis por CoNS probable
A	17	0	17	0	3	14	2	12	9	3
B	34	6	40	2	8	30	5	25	11	14
C	15	0	15	0	8	7	1	6	4	2
D	13	0	13	0	0	13	1	12	3	9
TOTAL	79	7.6% (6/79)	85	2.4% (2/85)	22.4% (19/85)	75.3% (64/85)	14.1% (9/64)	85.9% (55/60)	50.9% (28/55)	49.1% (27/55)

Tabla 5. Distribución de tipo de patógeno en sepsis temprana y tardía, y en prematuros y de muy bajo peso al nacer.

Tipo de patógeno	Total de patógenos	Sepsis temprana	Sepsis tardías	Patógenos en ≤32 semanas	Patógenos en ≤1500 gr.
Gram (-)	22.4% (19/85)	10% (2/20)	26.2% (17/65)	25.0% (9/36)	29.0% (9/31)
Gram (+) no CoNS	10.6% (9/85)	20% (4/20)	7.7% (5/65)	5.6% (2/36)	3.2% (1/31)
Gram (+) CoNS	64.7% (55/85)	65% (13/20)	64.6% (42/65)	66.7% (24/36)	64.5% (20/31)
<i>Sepsis por CoNS confirmada</i>	50.9% (28/55)	46.2% (6/13)	52.4% (22/42)	45.8% (11/24)	50% (10/20)
<i>Sepsis por CoNS probable</i>	49.1% (27/55)	53.8% (7/13)	47.6% (20/42)	54.2% (13/24)	50% (10/20)
Hongos	2.4% (2/85)	5% (1/20)	1.5% (1/65)	2.8% (1/36)	3.2% (1/31)
TOTAL	85	23.5% (20/85)	76.4% (65/85)	42.4% (36/85)	36.5% (31/85)

Tabla 6. Distribución de patógenos en sepsis neonatal temprana y tardía*

Tipo de patógeno	Porcentaje	Especie	% del total de patógenos	Sepsis temprana (n=20)	Sepsis tardía (n=65)
Gram Negativos	22.4% (19/85)	<i>Escherichia coli</i>	5.9% (5/85)	10% (2/20)	4.6% (3/65)
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5.9% (5/85)		7.7% (5/65)
		<i>Enterobacter cloacae</i>	4.7% (4/85)		6.2% (4/65)
		<i>Pseudomona aeruginosa</i>	2.4%(2/85)		3.1% (2/65)
		<i>Acinetobacter iwoffii</i>	1.2%(1/85)		1.5% (1/65)
		<i>Burkholderia cepacia</i>	1.2%(1/85)		1.5% (1/65)
		<i>Serratia marcescens</i>	1.2%(1/85)		1.5% (1/65)
Gram (+) no CoNS	10.6% (9/85)	<i>Enterococcus faecalis</i>	3.5%(3/85)	5% (1/20)	3.1% (2/65)
		<i>Staphylococcus aureus</i>	2.4%(2/85)	5% (1/20)	1.5% (1/65)
		<i>Enterococcus faecium</i>	1.2%(1/85)		1.5% (1/65)
		<i>Enterococcus sp.</i>	1.2%(1/85)		1.5% (1/65)
		<i>Streptococcus alfa-hemolítico</i>	1.2%(1/85)	5% (1/20)	
		<i>Listeria monocytogenes</i>	1.2%(1/85)	5% (1/20)	
CoNS	64.7% (55/85)	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	30.6%(26/85)	20% (4/20)	33.3% (22/65)
		<i>Staphylococcus Coagulasa Negativa</i>	22.4%(19/85)	40% (8/20)	16.9% (11/65)
		<i>Staphylococcus hominis</i>	4.7%(4/85)		
		<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3.5%(3/85)	5% (1/20)	3.1% (2/65)
		<i>Staphylococcus warneri</i>	3.5%(3/85)		4.6% (3/65)
Hongos	2.4% (2/85)	<i>Candida albicans</i>	2.4%(2/85)	5% (1/20)	1.5% (1/65)

*Esta información corresponde a los 85 patógenos encontrados en los 79 episodios de sepsis confirmada, ya que en 6 casos los hemocultivos tenían doble patógeno. Los 79 episodios se dieron en 66 neonatos.

Tipo de patógeno	Porcentaje del total de patógenos	Especie de <i>Staphylococcus</i>	No. de especie	2 o más hemocultivos	1 hemocultivo + PCR (+)	1 hemocultivo + Antibiótico 7 días o más
Sepsis confirmada * por CoNS	32.9%	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	16	8	3	5
		<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2	2		
		<i>Staphylococcus hominis</i>	1	1		
		<i>Staphylococcus spp Coagulasa Negativa</i>	7	3	4	
		<i>Staphylococcus warneri</i>	2	2		
Sepsis probable por CoNS	31.8%	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10			
		<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1			
		<i>Staphylococcus hominis</i>	3			
		<i>Staphylococcus spp Coagulasa Negativa</i>	12			
		<i>Staphylococcus warneri</i>	1			
Total de confirmados por criterio (%)				57.1% (16/28)	25% (7/28)	17.9% (5/28)

Tabla 7a. Resistencia Antibiótica de patógenos Gram negativos*

	Gram (-) Enterobacteriaceae				Gram (-) No Enterobacteriaceae		
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (5)	<i>Escherichia coli</i> (5)	<i>Enterobacter cloacae</i> (4)	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Pseudomona aeruginosa</i>	<i>Burkholderia cepacia</i> (1)	<i>Acinetobacter sp.</i> (1)
				(1)	(2)		
Amipicilina	5/5	5/5	3/4	1/1	-	-	-
Cef. 1era gen.	5/5	5/5	3/4	1/1	2/2	-	-
Gentamicina	5/5	2/5	3/4	0/1	0/2	1/1	0/1
Tobramicina	5/5	2/3	0/1	-	0/2	1/1	0/0
Amikacina	0/5	1/5	0/4	0/1	0/2	1/1	0/1
Amoxicilina	1/1	3/3	3/4	1/1	-	-	-
Amoxicilina-Clav.	1/1	3/3	3/4	1/1	-	-	-
Ampicilina-Sulb.	3/5	4/5	3/4	1/1	2/2	1/1	0/1
Piperacilin-Tazo.	0/5	0/4	0/4	0/1	0/2	1/1	0/1
Cef. 2da gen.	0/1	2/3	2/3	1/1	-	-	-
Cef. 3era gen.	5/5	4/5	2/4	0/1	2/2	0/1	0/1
Cefepime	2/5	2/5	2/4	0/1	0/2	0/1	0/1
Ciprofloxacina	2/5	2/5	2/4	0/1	0/2	1/1	0/1
Levofloxacina	1/4	2/5	1/3	0/1	0/1	-	0/1
Ertapenem	0/4	1/5	0/1	0/1	-	-	-
Imipenem	0/5	1/5	0/4	0/1	0/2	1/1	0/1
Meropenem	0/1	1/3	0/3	0/1	0/1	1/1	0/0
Aztreonam	-	1/2	2/3	0/1	-	-	-
Trim.-Sulfamet.	4/5	5/5	4/4	0/1	2/2	0/1	-

*Esta tabla y la siguiente, se elaboraron teniendo en cuenta las recomendaciones de la CLSI (11). Es por eso, que los antibióticos cuya susceptibilidad debe evaluarse prioritariamente para cada patógeno se encuentran pintados de gris oscuro. Aquellos para los que el CLSI recomienda verificar la susceptibilidad, pero el criterio para hacerlo puede ser selectivo se encuentran en gris claro. Las casillas en blanco representan aquellos antibióticos que no necesariamente deben realizarse de rutina para cada patógeno. Sin embargo, se han incluido en estas tablas porque muchos de los laboratorios que trabajan con las clínicas participantes los consideraron en su patrón de resistencia.

Tabla 7b. Resistencia Antibiótica de patógenos Gram positivos*

	Gram (+) No <i>Staphylococcus</i>			Gram (+) <i>Staphylococcus</i>	
	<i>Enterococcus</i> sp. (5)	<i>Listeria</i> <i>monocytogenes</i> (1) *	<i>Streptococcus</i> grupo B (1)	<i>Staphylococcus</i> <i>aureus</i> (2)	<i>Staphylococcus</i> Coagulasa Negativa (55)
Azitromicina	1/4	-	-	1/1	95.8% (23/24)
Eritromicina	1/5	-	-	1/2	84.0% (42/50)
Clindamicina	4/4	-	0/1	0/2	62.7% (32/51)
Oxacilina		-		0/1	63.8% (30/47)
Penicilina	2/4	0/1	0/1	1/1	91.8% (45/49)
Trimet-Sulfamet.	4/4	0/1	1/1	0/2	32.1% (17/53)
Ampicilina	2/2	0/1	0/1	1/2	100.0% (38/38)
Linezolid	0/5	-	-	0/2	0.0% (0/37)
Tetraciclina	2/5	-	-	0/1	45.0% (18/40)
Vancomicina	0/5	-	0/1	0/2	0.0% (0/46)
Rifampina	0/4	-	-	0/1	4.0% (1/25)
Cloramfenicol	1/4	-	-	0/1	4.3% (1/23)
Ciprofloxacino	0/5	-	0/1	0/2	22.6% (12/53)
Levofloxacino	0/5	-	-	0/2	14.0% (6/43)
Gentamicina	1/4	-	-	1/2	69.2% (36/52)
Amikacina	-	-	-	1/1	33.3% (11/33)
Amoxicilina/Clav.	2/4	-	0/1	1/1	61.2% (30/49)
Ampicilina/Sulb.	1/3	-	0/1	1/2	61.2% (30/49)
Amoxicilina	2/2	-	-	1/1	100.0% (34/34)
Cef. 1era gen.	4/4	-	0/1	1/2	61.2% (30/49)
Cef. 2da gen.	4/4	-	-	1/1	67.6% (25/37)
Cef. 3era gen.	4/4	-	0/1	1/2	58.7% (27/46)
Cefepime	-	-	-	0/1	69.7% (23/33)
Meropenem	-	-	-	-	65.4% (17/26)
Teicoplanina	0/4	-	-	-	0.0% (0/33)

*Esta tabla y la siguiente, se elaboraron teniendo en cuenta las recomendaciones de la CLSI (11). Es por eso, que los antibióticos cuya susceptibilidad debe evaluarse prioritariamente para cada patógeno se encuentran pintados de gris oscuro. Aquellos para los que el CLSI recomienda verificar la susceptibilidad, pero el criterio para hacerlo puede ser selectivo se encuentran en gris claro. Las casillas en blanco representan aquellos antibióticos que no necesariamente deben realizarse de rutina para cada patógeno. Sin embargo, se han incluido en estas tablas porque muchos de los laboratorios que trabajan con las clínicas participantes los consideraron en su patrón de resistencia.