

ARTICULO ORIGINAL

AGENTES INFECCIOSOS EN SEPSIS NEONATAL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA HOSPITAL DE LA MUJER – INLASA

INFECTIOUS AGENTS IN NEWBORN SEPSIS. NEONATOLOGY UNIT HOSPITAL DE LA MUJER -INLASA

Manuel Díaz*, Christian Trigoso Agudo**, Esther Damiani Moisés **,
Yuki Ode Hiramatsu**, María del Pilar Navía Bueno***

RESUMEN

Objetivo

Identificar los agentes infecciosos causantes de sepsis neonatal en el Hospital de la Mujer de la ciudad de La Paz, a partir de hemocultivos y orientarnos en la conducta terapéutica.

Diseño

Estudio descriptivo.

Lugar

Servicio de Neonatología. Hospital de la Mujer. La Paz-Bolivia.

Método

Se estudiaron en forma prospectiva durante 5 meses, todos los neonatos con diagnóstico presuntivo de sepsis neonatal, mediante dos hemocultivos seriados por paciente para su posterior análisis.

Resultados

Durante el periodo de estudio se documentaron 77 neonatos, de los cuales 41 (53.25%) tuvieron hemocultivo positivo, de estos 22 (54%) fueron prematuros, 38 (49%) presentaron ruptura prolongada de membranas, 22 (54%) no tuvieron control prenatal

y 50 (51,2%) fueron sometidos a métodos invasivos. A mas horas de vida, mayor cantidad de hemocultivos positivos ($p < 0.000$), cuya edad promedio fue 122.4 horas con DE de 157.3. No se observó correlación en los parámetros de células blancas y proteína C reactiva con el hemocultivo positivo. Encontramos *S. epidermidis* en 12 (29,26%), *Acinetobacter spp* en 7 (17,09%), *S. aureus* en 4 (9,75%), *K. oxytoca*, *Candida spp* y *Enterococcus spp* en 3 casos respectivamente (7,32%), *Pseudomonas spp* y *K. pneumoniae* en 2 (4,87%), *E. coli* en 1 (2,45%) y otros en 4 (9,75%).

Conclusión

El perfil de microorganismos aislados en el servicio de neonatología, concuerda con los antecedentes y factores predisponentes del recién nacido. La relación entre hemocultivo positivo y la edad del recién nacido en el momento de la toma de muestra, nos orienta a pensar en infecciones de origen nosocomial.

Palabras Clave

Sepsis. Neonato. Hemocultivo.

ABSTRACT

Objective

To identify the infectious agents of neonatal sepsis in the "Hospital de la Mujer" of La Paz, taking blood cultures to help us determine the therapeutic approach.

Dr. Christian Trigoso Agudo • chtrigoso@latinmail.com

Dra. Yuki Ode Hiramatsu • Zoilo Flores 1287 - San Pedro
2490534 – 71598641 • yukiode@hotmail.com

* Servicio de Neonatología. Hospital de la Mujer. La Paz.

** Laboratorio Nacional de Referencia en Bacteriología Clínica. - INLASA

*** Instituto de Investigación en Salud y Desarrollo - IINSAD. UMSA. La Paz.

Design

Descriptive study

Place

Neonatology Unit. "Hospital de la Mujer". La Paz - Bolivia

Method

In a prospective way and during 5 months we took two blood cultures to patients with the presumptive diagnosis of sepsis for posterior evaluation.

Results

During the this period we enrolled 77 neonates and 41 witj positive blood culture (53.25%) were positives to the blood cultures, 22 (54%) were premature, 38 (49%) had prolonged rupture of

membranas, 22 (54%) did not have prenatal care and , 50 (51,2%) had invasive procedures. The older the patient the more positive blood culture found ($p < 0.000$), the average age was 122.4 hours with SD of 157.3. There was no relationship between white cells, protein C with and positive blood cultures. We found *S. epidermidis* in 12 (29,26%), *Acinetobacter spp* in 7 (17,09%), *S. aureus* in 4 (9,75%), *K. oxytoca*, *Candida spp* and *Enterococcus spp* in 3 cases each (7,32%), *Pseudomonas spp* and *K. pneumoniae* in 2 (4,87%), *E. coli* in 1 (2,45%) and other bacteria in 4 (9,75%).

INTRODUCCIÓN

La sepsis sigue siendo en la actualidad una importante causa de morbilidad y mortalidad en el período neonatal y su identificación precoz es inclusive un reto para los neonatólogos con mayor experiencia, puesto que la signo sintomatología es realmente inespecífica. Según estimaciones de la OMS para 1998, el 20% de recién nacidos vivos en países en vías de desarrollo, tiene infección y de éstas el 1% fallecen por sepsis ^{1,3}.

Se define sepsis como la respuesta inflamatoria sistémica frente a la infección. La sepsis neonatal como tal, es un síndrome clínico con signos sistémicos de infección acompañados de bacteriemia durante el primer mes de vida. La fase precoz ocurre en las primeras 96 horas, y la presentación tardía, después de la primera semana ¹⁻².

Esta infección se ve favorecida por ciertos factores como amenaza de parto prematuro, bajo peso al nacimiento, ruptura prematura de membranas (RPM) o patología materna, sin embargo también puede ser adquirida en el hospital. En los últimos tiempos el cuidado intensivo neonatal, requiere periodos de hospitalización prolongados, hecho que incrementa la necesidad de ventilación asistida, incubadora y procedimientos invasivos ^{1, 4-7}.

La RPM condiciona infección neonatal precoz en aproximadamente 23%. ²⁻³ La colonización materna por estreptococo beta hemolítico Grupo B constituye 1% de riesgo en sepsis neonatal, calculando que 15 a 25% de las embarazadas se encuentran colonizadas por este germen ^{1, 3, 8}.

Los agentes que provocan infección en el período neonatal varían según la epidemiología local de cada hospital a través del tiempo ¹. Pudiendo encontrarse *Streptococcus agalactiae* (50-60%), *E.coli*, *E. faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *H.influenzae*, clamidia, micoplasma, especies de *Klebsiella* y *Citrobacter*, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, este último más frecuente en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal ^{1, 3, 6, 9, 13-19}.

Conclusions

The microorganism found are in accordance with the predisposing factors of the newborns studied. Because of the relationship between positive blood culture and age of the newborn led us to suggest in nosocomial infections.

Key Words

Sepsis. Neonates. Blood cultures.

Las manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas presentándose alteraciones en la termorregulación, taquicardia, taquipnea, alteración de conciencia, cambio en la coloración de la piel y actividad del neonato. ^{1, 14}

El aislamiento microbiano a partir de cualquier fluido biológico, confirma definitivamente la infección, pero el «patrón de oro» para confirmar el diagnóstico de sepsis neonatal es el aislamiento del microorganismo en hemocultivo y en otro líquido orgánico normalmente estéril. Por tanto, es imprescindible la obtención de al menos un hemocultivo de sangre periférica ^{1, 20}.

Los valores del leucograma y los valores de proteína C reactiva (PCR) como reactante de fase aguda, son buen patrón para el seguimiento del cuadro séptico y valoración de la efectividad del tratamiento, con sensibilidad de 70-100% ^{1, 3, 21}.

La gravedad de la sepsis neonatal obliga a la administración de antibióticos antes de conocer el resultado de los estudios bacteriológicos ^{1, 22}.

MATERIAL Y MÉTODOS

Con el objetivo de aislar los microorganismos asociados a sepsis neonatal en la sala de neonatología del Hospital de la Mujer de la ciudad de La Paz, se realizaron hemocultivos a todos los recién nacidos ingresados entre Febrero y Junio del 2002, con el diagnóstico clínico y/o de laboratorio de sepsis neonatal o potencialmente infectado. Definiendo como tal aquel neonato que presente hipertermia o hipotermia, asociado con la enfermedad de base o variación en la coloración de la piel y en la actividad del paciente.

Se tomaron en cuenta como antecedentes, el haber nacido en dicha institución, ruptura prolongada de membranas (RPM) mayor a 12 horas en recién nacido pre término (RNPT) o mayor a 18 horas en un recién nacido a término (RNT). Además los valores de PCR y del hemograma para presunción

diagnóstica. Excluyéndose a neonatos que no cuenten con los requisitos mencionados.

El análisis bacteriológico se realizó en el Laboratorio Nacional de Referencia en Bacteriología Clínica del Instituto Nacional de Laboratorios en Salud (INLASA).

De cada paciente se obtuvo dos muestras de 0,5-1cc de sangre para hemocultivo con un intervalo de 30 minutos. Utilizando frascos de hemocultivo pediátrico (LABORCLIN Brasil), manteniendo una relación de 1:5 -- 1:10 entre la muestra y el volumen del medio de cultivo. La siembra fue en Agar Sangre (Columbia Blood Agar Base de DIFCO, Detroit MI 48232 - 7058 USA + 10% de sangre de cordero), y Agar Mac Conkey (DIFCO). Posterior a incubación de 24 horas a 35°C - 36°C. Los gérmenes aislados fueron sometidos a pruebas bioquímicas pertinentes, además para su identificación se utilizó la galería API 20 NE (BioMérieux, Francia), siguiendo las instrucciones del fabricante. Se reportó como hemocultivo negativo posterior a 6 resiembras con intervalos de 24 a 48 horas en las 5 primeras y

posterior a 14 días para la última resiembra. Finalmente se procedió a la correlación clínica y de laboratorio para cada paciente.

RESULTADOS

Para el cálculo estadístico se utilizó el paquete STATA 6.0 creándose una base de datos con todas las variables en estudio. Se analizaron muestras de sangre de 77 recién nacidos con las características mencionadas, se aplicó el estudio descriptivo y finalmente la estadística inferencial.

De 77 pacientes examinados, encontramos una frecuencia de 41 (53.25%) con hemocultivo positivo, de los cuales 22 (54%) fueron prematuros, y de ellos 8 (36.6%) presentaron antecedentes de meconio. El antecedente de RPM estuvo presente en 38 (49%) madres. Las mujeres sin control prenatal, cuyo producto resultó con hemocultivo positivo fue de 22 (54%). Fueron sometidos a utilización de catéter venoso periférico 21 (51.2%), catéter venoso central 20 (50%), utilizaron ventilador 21 (51,2%). Como se puede observar en el Cuadro #1.

**CUADRO # 1
RESULTADOS DE HEMOCULTIVO EN RELACIÓN A FACTORES DE RIESGO**

	<i>Hemocultivo</i>	<i>Prematuridad</i>	<i>RPM</i>	<i>Métodos invasivos</i>
Positivo	41	22	38	21
Negativo	36	19	39	20
TOTAL	77	41	77	41

Fuente: Elaboración propia

No se observó diferencia relevante en los hemocultivos de los pacientes cuyo resultado fue positivo y cuyos microorganismos aislados se detallan en el Cuadro # 2.

La edad promedio en este grupo de niños con hemocultivo positivo fue de 122.4 horas con un desvío estándar (DS) de 157.3, valor mínimo de 1 hora y máximo de 600 horas, a diferencia del promedio de edad en el grupo con hemocultivo negativo que mostró ser mucho mas bajo dando un

valor de promedio de 18.1 horas, SD 31,1 valor mínimo de 1 y valor máximo de 168 horas de vida. En relación al peso del RN con hemocultivo positivo fue de 1869.9 g, DS 730, valor mínimo de 860 y valor máximo de 3760 g, cuyo detalle se puede observar en el Cuadro # 3.

En la distribución de los datos de Laboratorio tanto de hemograma como de proteína C reactiva, están descritos en el Cuadro # 4. Sin embargo no a todos los RN se les aplicaron estas pruebas diagnósticas,

CUADRO # 2
RELACIÓN DE AGENTES PATÓGENOS

<i>Agente infeccioso</i>	<i>Valor numérico</i>	<i>Valor porcentual</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12	29.26
<i>Acinetobacter sp.</i>	7	17.09
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	9.75
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3	7.32
<i>Candida sp.</i>	3	7.32
<i>Enterococcus sp.</i>	3	7.32
<i>Pseudomonas sp.</i>	2	4.87
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	4.87
<i>Escherichia coli</i>	1	2.45
Otros	4	9.75
Total	41	100

se realizó hemograma y proteína C reactiva antes de iniciar tratamiento a 67 (87%) neonatos, por lo que el siguiente análisis se basa en el primer control realizado previo al tratamiento.

En lo que se refiere a la asociación estadística entre hemocultivo y las co variables, existe asociación estadísticamente significativa al comparar el promedio en horas del recién nacidos con el hemocultivo positivo, mostrando que a más horas de vida existe mayor cantidad de hemocultivos positivos ($p < 0.000$). Otra variable que mostró asociación fue el resultado al cambio de tratamiento dando un valor $p < 0.036$. Cuadro # 5.

Es importante destacar los resultados obtenidos en el análisis relacionado con los datos de laboratorio y la relación con los resultados del hemocultivo, como se observa en el Cuadro # 6 no existe ninguna diferencia en los promedios de los parámetros de las células blancas diferenciales con el hemocultivo positivo o negativo, como también del recuento total de los glóbulos blancos y proteína C reactiva. Esto significa que no existe diferencia de las células blancas y proteína C reactiva en relación al resultado del hemocultivo.

CUADRO # 3
ANTECEDENTES DEL RECIÉN NACIDO

VARIABLE	Promedio	IC 95%	DS	Val. Min.	Val. Máx.
Edad en horas	74	(45 – 103)	127	1	600
Peso RN (g)	1904	(1743-2066)	716	860	3760
Temperatura (C°)	36.4	(36.2-36.5)	0.6	35	40

Fuente: Elaboración propia.

CUADRO # 4
DISTRIBUCIÓN DE DATOS DE LABORATORIO DE PRIMER CONTROL

VARIABLE	Promedio	IC _{95%} *	SD	Val.min	Val.Max.
Leucocitos	12158	(10508-13809)	6767	1300	40700
Cayados	0	(1.18-1.92)	1.5	0	9
Neutrófilos	61.3	(58.4 – 64.1)	11.7	29	85
Linfocitos	35.5	(32.6 – 38.4)	11.9	13	69
PCR**	1.88	(1.35 – 2.41)	2.16	1	12.1

Fuente: Elaboración propia.

* Intervalo de confianza del 95% ** Proteína C Reactiva

DISCUSIÓN

Es importante conocer los agentes patógenos existentes en cada centro hospitalario y más aún en cada uno de sus servicios pues la variabilidad de cada uno de ellos depende del tipo de pacientes que alberga. En este trabajo consideramos importante conocer los agentes patógenos en una sala de recién nacidos, por ser pacientes cuyo sistema inmunológico no ha madurado completamente y por ende su predisposición a contraer infecciones.¹⁻⁶

Si bien la sepsis neonatal precoz en Europa y Estados Unidos es debida a *Streptococcus agalactiae*¹⁹ en un 23% constituyendo una de las principales bacterias causantes de infección, en los ambientes estudiados en nuestro medio, hemos encontrado una gama diferente de gérmenes y nos llama más aún la atención la ausencia completa de *S. agalactiae*.

El perfil de microorganismos aislados concuerda con el panorama evidente gracias a estudios efectuados en Latinoamérica.¹⁹ Y éstos están asociados generalmente a la Unidad de Cuidados Intensivos neonatales (UTI) por prematuridad y necesidad de incubadora además en muchos de los casos la necesidad de ser sometidos a procedimientos invasivos.^{1-5, 10-16}

La edad gestacional del neonato y la RPM son antecedentes de gran importancia, sin embargo en el estudio, no se encontró relevancia estadística en estos parámetros.

Los valores de proteína C reactiva no han mostrado valores relevantes y coadyuvantes para el

diagnóstico de sepsis, sin embargo en muchos estudios de diagnóstico de sepsis neonatal, la proteína C reactiva se ha considerado prácticamente confirmatoria de la misma.

Encontramos importante la relación entre hemocultivo positivo y la edad del recién nacido en el momento de la toma de muestra, es muy probable que en estos casos estemos tratando con infecciones de origen nosocomial, en cuyo caso la infección pudo encontrarse en período de incubación en el momento de la toma de muestra. Sin embargo no hay una relación directa entre el tipo de microorganismo aislado y el momento de toma de muestra. La probabilidad de conversión de una bacteria de origen comunitario a un hábitat nosocomial es frecuente ya que llegan a un ambiente óptimo para su desarrollo y por el uso indiscriminado de antimicrobianos, llegan a mutar fácilmente haciendo más difícil su eliminación.¹⁴⁻²¹

A pesar del diagnóstico presuntivo con que contaban todos los neonatos del estudio, muchos de ellos no evidenciaron la presencia de germen alguno en el hemocultivo, no obstante, se debe tomar en cuenta que muchas de las madres con hospitalización previa, ya sea por antecedente de RPM o amenaza de parto prematuro, han recibido tratamiento antibiótico pudiendo ser esta la causa de un resultado inicial negativo en algunos recién nacidos en los que la infección parecía estar fuera de duda.

AGRADECIMIENTOS

El presente estudio, en la ciudad de La Paz, ha podido realizarse gracias al apoyo incondicional del

Servicio de Neonatología del Hospital de la Mujer y todo su equipo de trabajo. Asimismo el apoyo y colaboración del Laboratorio Nacional de Referencia en Bacteriología Clínica del Instituto Nacional de

Laboratorios en Salud - INLASA y gracias al apoyo del Instituto de Investigación en Salud y Desarrollo - IINSAD.

CUADRO # 5
RESULTADOS DE ASOCIACIÓN ESTADÍSTICA DE HEMOCULTIVO Y
CO - VARIABLES PRESENTES EN LOS RECIEN NACIDOS

VARIABLE	Valor p
Bacterias	0.000
Control Prenatal	0.990
Prematuridad < 37 semanas	0.770
Meconio	0.225
Ruptura prematura de membranas	0.383
Patología materna	0.765
Peso del Recién nacido	0.651
Edad en horas del RN	0.000
Temperatura	0.208
Cambio de Tratamiento	0.036
Estado vital	0.170
CVP*	0.382
CVC**	0.825
UTI***	0.355

Fuente: Elaboración propia.
 * Catéter venoso periférico
 ** Catéter venoso central
 *** Unidad de Terapia intensiva

CUADRO # 6
RESULTADOS DE ASOCIACIÓN ESTADÍSTICA DE HEMOCULTIVO Y LABORATORIO
EN LOS RECIEN NACIDOS

VARIABLE	Valor p
Leucocitos	0.054
Cayados	0.302
Neutrofilos	0.156
PCR	0.117
Linfocitos	0.628

Fuente: Elaboración propia.

REFERENCIAS

1. Moncada P. Sección casos clínicos: sepsis neonatal. Sepsis neonatal, riesgos y profilaxis. Revista Médica de Santiago 1998; 1: 15-17
2. Orfali JL. Sepsis neonatal. Nuevas estrategias terapéuticas. Rev Ped Elec [en línea] 2004; 1: 25-31.
3. Santana RC. Avances en el diagnóstico de la sepsis neonatal. BSCP Can Ped 2004; 28: 91-5.
4. Naef III RW, Allbert JR, Ross EL, Weber BM, Martín RW and Morrison JC. Ruptura prematura de membranas en las 34 a 37 semanas: manejo activo versus conservador. Am J Obstet Gynecol 1998; 178:126-30.
5. Mendieta E, Baffaglia V, Villalba B. Mortalidad neonatal en el Paraguay: análisis de los indicadores. Órgano oficial Soc Paraguaya de Pediatría 2001; 28:1-5
6. Del Río JA, Jurado CM, Arango F. Estudio de un brote de bacteriemia secundaria asociada con nutrición parenteral en una unidad de recién nacidos de tercer nivel. Colombia Med 1999; 30:155-58.
7. Mazzi E. Bajo peso de nacimiento: factores de riesgo. Revista Médica 1996; 3:367-9.
8. Rostok, Alemania. Tratamiento con antibióticos del parto pretérmino. Jf Perinatol Med 1999; 27:35-40.
9. Molina OR, Basto JL. Infecciones neonatales: su incidencia en el año 1996. Medicentro 1998; 2:3-8.
10. Martínez AG, Anaya AC, Ávila FC. Incidencia de bacteriemia y neumonía nosocomial en una unidad de pediatría. Salud pública de México 2001; 43:515-23.
11. Díaz RD, Solórzano F, Padilla G, Miranda MG, González R, Trejo JA. Infecciones nosocomiales. Experiencia en un hospital pediátrico de tercer nivel. Salud pública de México 1999; 41:12-7.
12. Martín G, Moraleda C, Sánchez DG, Martínez P, Sánchez DL, Rosa Pedraza. Estudio prospectivo para valorar los protocolos de profilaxis del Estreptococo del grupo B. Mexico 1999.
13. Ocampo TM, Sánchez PH, Nazar BA, Castro RA, Cordero OB. Factores asociados a la colonización por *Streptococcus* del grupo B en mujeres embarazadas de Los Altos, Chiapas. Salud pública de México 200; 42:413-21.
14. Palacios SG, Caltenco SR, Torres LJ, Tapai CR, Muñoz HO, Solórzano SF. Exposición a Estreptococo del grupo B en mujeres mexicanas en edad reproductiva. Salud pública de México 2002; 44:50-6.
15. Tappero JW, Schuchat A, Deaver KA, Mascola L, Wenger JD. Reduction in the incidence of human listeriosis in the United States: Effectiveness of prevention efforts. JAMA 1995; 273:1118-22.
16. Gutierrez CE. Infecciones por *Haemophilus influenzae* en la población pediátrica. Biomédica 2001; 21:369-88.
17. Senerwa D, Olsvik O, Mutanda LN, Gathuma JM and Wachsmuth K. Colonization of neonates in a nursery ward with enteropathogenic *Escherichia coli* and correlation to the clinical histories of the children. J Clin Microbiol 1989; 27:2539-43.
18. Muñoz JM, Macías AE, Guerrero FJ, Hernandez I, Medina H, Vargas E. Control de bacteriemia nosocomial pediátrica mediante un programa de cultivo de soluciones parenterales en uso. Salud pública de México 1999; 41:32-7.
19. Sequeda J, Bustamante H, Guardo C, Valdelamar O, Gómez D, Puello M. Etiología de la sepsis neonatal. Pediatría 1996; 31:134-40.
20. García P y Pérez C. Hemocultivos: Clasificación, indicaciones e interpretación de sus resultados en el diagnóstico de bacteriemia. Rev Chil Infecto 1997; 14:177-88.
21. Flores JM, Jiménez PI, Rincón MD, Márquez JA, Navarro H, Muñoz MA et al. Proteína C reactiva como marcador de infección en pacientes con traumatismo cerrado grave. Enferm Infecc Microbiol Clin 2001;19:61-5.
22. Sandi F. Tratamiento antibiótico empírico en las unidades de terapia intensiva. Cuadernos 1998; 44: 43-8.