

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACION DE INVESTIGACION Y DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS  
AVANZADOS  
COORDINACION DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA  
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



**Agentes Patógenos aislados por hemocultivo, causantes de Sepsis Neonatal  
en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en un Hospital de 2º.  
Nivel en el periodo comprendido entre el 01 Enero 2012 al 31 Diciembre 2013**

HOSPITAL GENERAL DE ECATEPEC. "DR. JOSÉ MARÍA RODRÍGUEZ"

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD EN  
PEDIATRIA

PRESENTA:

M.C. MARIA DEL ROSARIO MARTINEZ RAMIREZ

DIRECTOR DE TESIS:

E. EN P. OBDULIO BOLAÑOS ESCUDERO

ASESORES DE TESIS:

M. EN C.S. JUANA PEREZ DURAN

REVISORES DE TESIS:

E. EN P. FRANCISCO LEYVA LOPEZ

E. EN P. NERI ALTAGRACIA YAPOR

E. EN P. MARIA DOLORES MEJIA LOPEZ

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO, 2014

## ÍNDICE

<b>1. Antecedentes .....</b>	<b>6</b>
<b>1.1 Sepsis neonatal. ....</b>	<b>6</b>
1.1.1 Epidemiología.....	6
1.1.2 Definiciones.....	7
1.1.3 Etiología.....	8
1.1.3.1 Etiología de sepsis neonatal temprana.....	10
1.1.3.2 Etiología de sepsis neonatal tardía.....	10
1.1.4 Factores de Riesgo y Bases	
Fisiopatológicos .....	12
1.1.4.1 Huésped.....	12
1.1.4.2 Maternos.....	13
1.1.4.3 Ambientes.....	14
1.1.5 Manifestaciones Clínicas.....	15
1.1.6 Diagnóstico.....	16
1.1.6.1 Hemograma.....	16
1.1.6.2 Reactantes de Fase Aguda.....	17
1.1.6.2.1 Proteína C Reactiva.....	17
1.1.6.2.2 Procalcitonina.....	18
1.1.6.2.3 Interleucina 6.....	19
1.1.6.2.4 Inmunoglobulina M.....	19
1.1.6.3 Hemocultivo.....	19
1.1.6.4 Cultivo de punta de catéter.....	20
1.1.6.5 Punción Lumbar.....	20
1.1.6.6 Urocultivo.....	20
1.1.6.7 Reacción en cadera de la Polimerasa.....	21
1.1.7 Tratamiento .....	21
1.1.8 Resistencia a Antibióticos.....	23
1.1.9 Prevención.....	24
<b>1.2 Hemocultivo y Sepsis.....</b>	<b>25</b>
1.2.1 Técnica para la toma de Hemocultivo.....	26
<b>2. Planteamiento del problema.....</b>	<b>28</b>
<b>3. Justificación.....</b>	<b>30</b>
<b>4. Objetivos.....</b>	<b>31</b>
4.1 General.....	31
4.2 Específicos.....	31

<b>5. Metodología.....</b>	<b>32</b>
<b>5.1 Diseño del estudio .....</b>	<b>32</b>
<b>5.2 Operación de variables.....</b>	<b>32</b>
<b>6. Universo de trabajo y muestra .....</b>	<b>33</b>
<b>6.1 Población de estudio .....</b>	<b>33</b>
<b>6.2 Muestra.....</b>	<b>33</b>
<b>7. Criterios de selección.....</b>	<b>34</b>
<b>7.1 Criterios de inclusión.....</b>	<b>34</b>
<b>7.2 Criterios de exclusión.....</b>	<b>34</b>
<b>8. Desarrollo del proyecto .....</b>	<b>34</b>
<b>9. Diseño de análisis .....</b>	<b>34</b>
<b>10. Implicaciones éticas.....</b>	<b>35</b>
<b>11. Organización.....</b>	<b>35</b>
<b>12. Presupuesto y financiamiento.....</b>	<b>35</b>
<b>13. Resultados .....</b>	<b>36</b>
<b>14. Discusión y análisis.....</b>	<b>45</b>
<b>15. Conclusiones.....</b>	<b>47</b>
<b>16. Referencias.....</b>	<b>48</b>

## RESUMEN

La sepsis es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en unidades de cuidados intensivos neonatales. Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, con el objetivo de determinar los Agentes Patógenos aislados por hemocultivo, causantes de Sepsis Neonatal en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en un Hospital de 2º. Nivel en el periodo comprendido entre el 01 Enero 2012 al 31 Diciembre 2013. Se incluyeron 81 pacientes ingresados a la unidad de Cuidados intensivos durante este periodo de estudio, se revisaron 200 hemocultivos; 63 (32%) fueron positivos. Asimismo 64% de los pacientes fueron hombres. Los Agentes predominantes fueron *Staphylococcus Epidermidis* (29%), *Klebsiella Pneumoniae* (14%) y levaduras (12%). En cuanto a la resistencia y sensibilidad se encontró una resistencia de 98-100% a oxacilina por *Staphylococcus Epidermidis*, *S. aureus* y *S. Haemolyticus*; y una sensibilidad conservada a vancomicina, rifampicina y cotrimoxazol; *K.Pneumoniae*, cefuroxima (75%) Ceftazidima, cefalotina y trobamicina (62.5%) con sensibilidad a meropenem, imipenem y Piperacilina/Tazobactam; *P. Aeruginosa* cefotaxima, cefalotina, cefotixina, ceftazidima, trobamicina, piperacilina (100%), imipenem (50%) y sensibilidad a cefepime/meropenem. Los resultados de este trabajo nos muestra cuales son los agentes causales más comunes en nuestra Unidad de Cuidados Intensivos neonatales y se enfatiza en la necesidad de realizar vigilancia epidemiológica en los hospitales de nuestro país, con el fin de identificar los agentes causales de sepsis neonatal, así como las tendencias y cambios que ocurren a través de tiempo.

Palabras Clave. Sepsis neonatal, Hemocultivo, Recién Nacido

## ABSTRACT

Sepsis is a major cause of morbidity and mortality in neonatal intensive care units . Was conducted was a retrospective, observational , descriptive , aiming to determine Pathogens isolated from blood culture , causing Neonatal Sepsis in a Neonatal Intensive Care Unit in Hospital 2nd . Level in the period from January 1, 2012 to December 31, 2013 . 81 patients admitted to the intensive care unit during the study period were included , 200 blood cultures were reviewed , 63 (32 %) were positive . Also 64 % of the patients were men. Predominant *Staphylococcus epidermidis* were agents ( 29%), *Klebsiella pneumoniae* ( 14%) and yeast ( 12%). Regarding the strength and sensitivity of 98-100 % strength oxacillin found by *Staphylococcus epidermidis* , *S. haemolyticus* *S. aureus* , and vancomycin preserved sensitivity , cotrimoxazole , and rifampin ; *K.pneumoniae* , cefuroxime ( 75 % ) ceftazidime , cephalothin and trobamicina (62.5 %) with sensitivity to meropenem , imipenem and piperacillin / tazobactam ; *P. aeruginosa* cefotaxime ,

cephalothin, cefotixina , ceftazidime, trobamicina , piperacillin (100 % ) , imipenem (50 % ) and sensitivity to cefepime / meropenem . The results of this work shows which are the most common in our neonatal intensive care unit causative agents and emphasizes the need for surveillance in hospitals in our country , in order to identify the causative agents of neonatal sepsis, as well as trends and changes that occur through time.

Keywords . Neonatal sepsis, blood , Newborn

## **1. Antecedentes**

### **1.1 Sepsis neonatal**

La sepsis neonatal es un síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas de infección sistémica, que se confirma al aislarse en hemocultivos o cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) bacterias, hongos o virus y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida. (1)(2) (3)

La sepsis neonatal se puede clasificar de acuerdo con el momento de la inicio de la enfermedad: la aparición temprana y la aparición tardía. (4) (5)

La sepsis neonatal temprana que ocurre en las primeras 72 hrs de vida extrauterina y está asociada a organismos adquiridos a su paso por el canal vaginal, útero o en la sala de partos; la tardía presenta dos variedades: la nosocomial y la adquisición perinatal.(2)(3)(6) Sin embargo, no hay un consenso en cuanto a los límites de edad, haciendo que sea difícil comparar los estudios donde los casos se agrupan en Temprana y Tardía; siendo el tiempo de presentación factor para sospecha de gérmenes etiológicos. (4)(7)

La distinción tiene importancia clínica, ya que la sepsis Temprana se estima que ocurre por transmisión vertical, es principalmente debido a las bacterias adquiridas antes y durante el parto, y la Sepsis tardía por transmisión horizontal por bacterias adquiridas después del parto (nosocomiales o comunitarios fuentes).

Esta denominación está sujeta a errores, ya que quedarían excluidas sepsis verticales de comienzo tardío y se incluyen sepsis nosocomiales de comienzo precoz, que tienen una etiopatogenia y tratamiento diferente. Así los estudios que utilizan definiciones más largas incorporarán una mayor proporción de casos donde el organismo se adquiere horizontalmente, en lugar de como resultado de la vertical transmisión. (2) (4) (7)

#### **1.1.1 Epidemiología**

La sepsis neonatal es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad infantil. Se estima que cinco millones de pacientes fallecen en el periodo neonatal anualmente (98% de ellos en naciones tercermundistas), la mayoría de ellos por infecciones, prematurez y asfixia. (1)(2)(20) Las infecciones neonatales actualmente causan aproximadamente 1 600 000 muertes. (1)(4) (8).

Dentro de las muertes anuales en niños menores de 5 años en América, aproximadamente el 40% es en el periodo neonatal. (9) En América Latina la incidencia de sepsis neonatal se encuentra entre 3.5 y 8.9 por ciento. (1)(4)

En países industrializados como Estados Unidos de América, la incidencia de sepsis neonatal se reporta entre uno y cinco casos por cada mil recién nacidos vivos, mientras que en México, la tasa es de cuatro a 15.4 casos por cada 1,000 Recién nacidos vivos. (5)(10)

Siendo la segunda causa de mortalidad neonatal en México, solo por debajo de las malformaciones congénitas del corazón, ocupando el 7.9% de las defunciones por infecciones a cualquier nivel. (11) Ocupando el tercer lugar dentro de las causas de mortalidad en menores de un año, según cifras del Sistema nacional de Investigación en Salud de México (SINAIS). (11)

Se estima que 66 % de los niños ingresados en unidades de cuidados intensivos neonatales se diagnostican con una infección en algún momento de su estancia en esta. (1)(12) registrándose una tasa de mortalidad por infección grave en recién nacidos entre el 20 % y 40 %, mucho más alta que la de cualquier otra área del hospital. (12)(13).

En las últimas 2-3 décadas se ha observado una reducción de la mortalidad, asociada a la introducción intraparto de profilaxis antimicrobiana y de los cuidados intensivos neonatales, que han permitido alcanzar una mayor sobrevivencia en los recién nacidos. (8)(14)(15), no obstante a esto el uso de la tecnología y los nuevos procedimientos invasivos tal como el uso de accesos diversos, nutrición parenteral y ventilación mecánica, han permitido mejorar las condiciones de vida del neonato que requiere atención de cuidados intensivos; sin embargo, estos también representan factores de riesgo latentes, los cuales se suman a los factores intrínsecos como prematuridad extrema, bajo peso al nacimiento y antecedentes maternos, entre otros. (16)

Generando un fenómeno propicio para la invasión bacteriana, que junto con un huésped inmunológicamente deprimido, le da a las unidades neonatales características especiales. (10)

En un estudio en el Hospital Pediátrico del Centro Médico Nacional del IMSS se encontró que los costos de terapia intensiva pediátrica sumaban 9 297 pesos día/cama; sin embargo, el costo promedio global en los neonatos era muy superior que en los niños de mayor edad. (17)

Si bien el incremento en costo es un argumento suficiente para desarrollar programas de control, la discapacidad y la mortalidad causadas por estas infecciones son todavía más preocupantes. (17)

### **1.1.2 Definiciones**

Las definiciones de sepsis y los procesos relacionados con ésta se introdujeron inicialmente en los adultos. En 1992 se reúne el consenso de la American College of Critical Care Medicine y Society of Critical Care Medicine (por sus siglas en inglés: ACCM-SCCM) y se mencionan por primera vez términos como: síndrome

de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis severa, shock séptico y síndrome de disfunción multiorgánica. (1) (16) (18) (19) (20)

A partir de 2001, se aceptó definir como sepsis al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) secundaria a una infección documentada o sospechada más la presencia de algunas variables generales de tipo inflamatorio y otras de tipo hemodinámico. Aunque en esta conferencia se introdujeron algunas puntualizaciones referentes a la población pediátrica, no se podía considerar que las definiciones generales estuvieran adaptadas a la realidad pediátrica y neonatal. (19)

No fue sino hasta el 2004 cuando se reúne el Foro Internacional de Sepsis, el cual crea un consenso para definir parámetros de sepsis en pacientes pediátricos y neonatales. (8)(18) Definiendo:

**Sepsis neonatal:** Síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas de infección sistémica, que se confirma al aislarse en hemocultivos o cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR), bacterias, hongos o virus y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida. (1)(8)

**Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica:** El SRIS que presentan los pacientes adultos y pediátricos no es aplicable a los neonatos ya que estos responden de forma diferente al proceso infeccioso. El feto y el recién nacido menor de 72 horas expresan un síndrome de respuesta inflamatoria fetal (SRIF), manifestado al menos por dos signos descritos a continuación: (1)(8)

- Taquipnea (FR >60 rpm) además de quejido, retracción o desaturación.
- Inestabilidad de la temperatura (<36° o >37.9°).
- Llenado capilar mayor a 3 segundos
- Alteración de los leucocitos (<4000/mm<sup>3</sup> o >34000/mm<sup>3</sup>).
- PCR >10mg/dl.
- Interleucina 6 (IL-6) o Interleucina 8 (IL-8) >70pg/ml.
- Reacción en Cadena de la polimerasa (RCP) positiva.

**Sepsis severa:** Se asocia a la hipotensión o disfunción de un órgano.

**Shock séptico:** Se trata de una sepsis severa sin respuesta a la utilización de líquidos de reanimación, por lo que se indica soporte inotrópico.

**Síndrome de Falla multiorgánica:** Falla de dos o más sistemas orgánicos que no pueden mantener en forma espontánea su actividad (**Figura 1**). (1)(8)

La sepsis neonatal se clasifica según parámetros clínicos y de laboratorio en: (1) (8)

**Sepsis primaria.** Sin foco aparente de infección.

**Sepsis secundaria:** Infección por microorganismos que se encuentran en un sitio primario identificado.

**Sepsis neonatal temprana:** ocurre en las primeras 72 hrs de vida, refleja transmisión vertical.

**Sepsis neonatal Tardía:** se presenta luego de las 72 hrs de vida: refleja transmisión horizontal de la comunidad o intrahospitalaria.

**Bacteriemia/infección:** proceso patológico caracterizado por invasión de tejidos y fluidos normalmente estériles por microorganismos potencialmente patógenos.

**Sepsis Probada:** Un cultivo positivo y/o reacción en cadena de la polimerasa (RCO) positiva en presencia de signos clínicos de infección.

**Sepsis probable:** signos y síntomas de infección con al menos dos resultados de laboratorio anormales, en presencia de cultivos negativos.

**Sepsis Posible:** Signos y/o síntomas de infección, con proteína C reactiva (PCR) o IL-6/IL-8 elevados en presencia de cultivos negativos.

**Sepsis descartada.** Ausencia de síntomas y/o signos de infección con resultados de laboratorio anormales.

**Sepsis Nosocomial:** Infección que ocurre 48 hrs posteriores al ingreso a la UCIN, sin antecedentes de en presencia de indicadores clínicos de infección en la admisión, presenta un cultivo positivo o RCP positivo. (1)(8)(9)(10)

### 1.1.3 Etiología

La UCIN ha tenido un viraje epidemiológico; los microorganismos aislados han venido cambiando a medida que se han establecido cada vez más conductas desde el punto de vista de control de infecciones. (9)

En la década de los 30, los estreptococos hemolíticos del grupo A eran la causa más frecuente de infecciones perinatales, los cuales se controlaron con la introducción de penicilina. En 1940 aumentó la incidencia de infecciones por Gram negativos, particularmente *Escherichia coli*; pero hacia 1950 predominó *Staphylococcus aureus*. En la década de los 60 continuó el predominio de las infecciones por Gram positivos, lo cual dio paso a los estreptococos hemolíticos beta del grupo B para la década de los 70. (10)

Se ha visto que la proporción de organismos Gram positivos ha aumentado un 24% de 1997 a 2001 y un 41% de 2003 a 2004. Los organismos Gram negativos han disminuido un 65% de 1997 a 2001 y un 47% de 2002 a 2003. (10)

En la actualidad los gran negativos ocupan menos de 25%, estableciéndose una prevalencia de gran positivos hasta en un 70% y el estafilococo coagulasa negativo (ECN) es el más reportado, en un 75% de todos los gérmenes. (9) (10) Las especies de Candida tienen una frecuencia de entre 6 y 12.8% de los aislamientos. (10) Sin embargo, los patógenos que producen sepsis neonatal en los países desarrollados difieren de los que la producen en los países en desarrollo. (1)

Sin embargo en los países del tercer mundo es causada principalmente por microorganismos Gram negativos (Klebsiella, Escherichia coli, Pseudomonas y Salmonella), seguido de organismos Gram positivos (Streptococcus agalactiae del grupo B, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis o coagulasa negativos, Streptococcus pneumoniae y Streptococcus pyogenes). (1)(4)

### **1.1.3.1 Etiología de Sepsis neonatal temprana**

El origen etiológico de la sepsis neonatal temprana dependerá de factores como la integridad de las Membranas ovulares; cuando hay membranas ovulares íntegras se sospecha principalmente de infección por: Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Fusobacterium spp, Gardnerella spp, Bacterioides spp, Peptostreptococcus spp, Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis. (1) Cuando hay ruptura de membranas ovulares los organismos relacionados son el Streptococo beta-hemolítico del grupo B (poco frecuente en México) o el Streptococcus agalactiae, listeria monocytogenes y los Gram negativos entéricos, que son los que con mayor frecuencia se aíslan en el recto y vagina materna al final de la gestación.(1)(15)

### **1.1.3.2 Etiología en la sepsis neonatal tardía**

La sepsis neonatal de aparición tardía, puede ser consecuencia tanto de patógenos provenientes de la madre, como de adquisición comunitaria o gérmenes nosocomiales. Los patógenos identificados de manera más común son Staphylococcus aureus, Estafilococo coagulasa negativo, Enterococos y, en un estado más tardío, Candida spp o Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter, Enterobacter, etcétera, con un perfil de susceptibilidad diferente de los gérmenes aislados en la comunidad. Dentro de los factores que se asocian a su aparición se encuentran el uso de catéteres intravasculares, bajo peso al nacer (<1000 gr), nutrición parenteral con lípidos, cateterismo de vasos umbilicales o transfusiones a través de catéteres centrales.(1)

La literatura menciona que los microorganismos más frecuentemente encontrados son Gram positivos como Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis y Staphylococcus coagulasa negativo. (16)

Los Staphylococcus coagulasa-negativos, gérmenes comensales de la piel, provocan cerca de 50% de los casos de sepsis neonatal tardía (SNT). Dentro de los factores que provocan esta alta incidencia se encuentra el uso de dispositivos

invasivos como catéteres centrales, bajo peso al nacer, prematuridad, estancia hospitalaria prolongada. (1)

El *Staphylococcus aureus* es una causa importante de sepsis en el periodo neonatal (8-22%) debido a su capacidad para invadir la piel y el sistema musculoesquelético. La principal fuente de contaminación son las manos de los trabajadores de la salud en las unidades de cuidados intensivos.(1)

Entre los organismos Gram negativos destacan: *Klebsiella* (4-21%), *Pseudomonas* (4-8.1%) y *Acinetobacter* spp, siendo responsables de cerca de la mitad de infecciones tardías en países subdesarrollados; colonizan objetos inanimados como envases de medicamentos, jabones líquidos y antisépticos dentro de las UCIN. Otros organismos aislados *Serratia marcescens* en 5.1%; *Enterobacter cloacae* entre 6 y 12%; también destacan *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* y *Stenotrophomonas maltophilia*. (1)

La mayor supervivencia de los RNMBP inmunocompetentes y la presión antibiótica en UCIN, se relaciona con el aumento de las Infecciones Fúngicas Invasivas (IFI) (1)(13), principalmente *Candida* spp. Las especies de *Candida* tienen una frecuencia de entre 6 y 12.8% de los aislamientos y el 48% de las fungemias son causadas por *Candida* no *albicans* incluyendo *C. glabrata* y *C. krusei*. Con una mortalidad asociada del 60%. (1) (2)

En México y en otros países de Latinoamérica, los microorganismos predominantes en sepsis temprana son los bacilos entéricos gram negativos principalmente, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, mientras que *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Candida* sp constituyen las principales causas etiológicas de la sepsis tardía. (5)

Diversos estudios realizados en México nos muestran un espectro epidemiológico en la sepsis tardía la cual varía de acuerdo a los diferentes centros hospitalarios y las características de cada uno:

INP: El germen más frecuentemente aislado fue *Klebsiella pneumoniae* (38.8%), seguido por *Staphylococcus coagulasa negativa* (20.2%), *E. coli* (13.2%), *Enterobacter cloacae* (11.6%), *Pseudomonas aeruginosa* (11%), *Staphylococcus coagulasa positiva* y *Candida* sp. (7.4%). (21)

Hospital Infantil privado: Los agentes predominantes fueron *S. coagulasa negativa* (48.2%) principalmente, *Staphylococcus epidermidis* y *Candida* sp. (10.5%). En sepsis tardía, la frecuencia de *S. aureus*, *Ps. aeruginosa* y *Enterococcus faecalis* 9.6%, 7.8% y 7.2%, respectivamente y *K. pneumoniae* 4.8%. (5)

Hospital Español: Los organismos más comunes relacionados con bacteremias fueron: *Staphylococcus coagulasa negativo* (44.6%), *Enterococcus* sp (13.2%), *Pseudomonas aeruginosa* (10.5%), *Candida* sp (7.9%), *Streptococcus* spp y

Staphylococcus aureus (5.2% para cada uno), Klebsiella spp (3.9%), Serratia marcescens (2.7%) y finalmente Citrobacter freundii (1.3%) con predominio de bacilos gram positivos (68.4%). (10)

Nuevo León: Entre los microorganismos reportados asociados se encuentran Staphylococcus epidermidis (24%), E. Coli (15%), Klebsiella pneumoniae (12%) y Staphylococcus aureus (12%). (16)

Guadalajara. Los agentes predominantes gram positivos (78%) de los cuales Staphylococcus epidermidis ocupa el primer lugar (51.4%), seguido de Staphylococcus aureus (13%); levaduras (24%) donde candida sp se aisló en 30% y por ultimo bacilos Gram negativos donde E. Coli (48.7%), Klebsiella pneumoniae (14%). (11)

Cabe mencionar que esta variabilidad depende de diversos factores en ocasiones difíciles de controlar, tales como: el mecanismo de recolección de datos, el nivel de conocimiento acerca del tema, la severidad de los casos de la población en estudio, tipo de procedimientos invasivos, procesos organizacionales de cada nivel de atención, así como los diferentes recursos utilizados para la prevención, control y detección de infecciones. (16)

#### **1.1.4 Factores de riesgo y bases Fisiopatológicas**

Factores maternos, ambientales y del huésped determinan que los neonatos expuestos a un microorganismo potencialmente patógeno desarrollen infecciones severas. (1) Entre ellos los obstétricos, el empleo de dispositivos invasivos, administración de fármacos y la realización de procedimientos terapéuticos, tanto médicos como quirúrgicos. No obstante, el más importante es la inmadurez del sistema inmune Neonatal. (14)

Los principales factores de riesgo para la aparición de sepsis neonatal temprana son parto prematuro, colonización materna por GBS, ruptura de membranas > 18 horas y signos o síntomas de infección intraamniótica. Otras variables incluyen etnia (es decir, las mujeres negras tienen mayor riesgo de ser colonizadas por GBS), baja el nivel socioeconómico, el sexo masculino y puntuaciones bajas de Apgar. El parto prematuro / bajo peso al nacer es el factor de riesgo más estrechamente asociada con la sepsis de aparición temprana. (6)

##### **1.1.4.1 Huésped**

La inmunidad celular y humoral de recién nacido no está completamente desarrollada. Durante el periodo intrauterino no existe ningún estímulo inmunológico que active reacciones inmunitarias preventivas. (1)

Las principales deficiencias que presentan los fetos y recién nacidos pretermino son inmadurez de sus barreras naturales (epidermis pobremente desarrollada); disminución de número y función de neutrófilos, monocitos y macrófagos

(quimiotaxis, fagocitosis y microbicida); células NK disminuidas en número y función, baja producción de citoquinas, defensinas y niveles de complemento. (1)(3)(14)(20)

Disminución de la diferenciación de células B y síntesis retardada de IgM por debajo de las 30 semanas con niveles mínimos de IgM e IgA al nacimiento, siendo IgG la única que atraviesa la placenta; disminución de la citotoxicidad mediada por células T, disminución de sensibilidad retardada y disminución de remoción de antígenos por el Sistema reticuloendotelial.(1)(14)(20)

Siendo el grupo más afectado el prematuro, dichas alteraciones inmunitarias están relacionadas con la edad gestacional, mientras mayor sea el grado de prematurez, mayor es la inmadurez inmunológica y el riesgo de infección. Siendo en los menores de 28 semanas el riesgo de sepsis; se encontró que la incidencia fue de 27.2% en los menores de 28 semanas y de 3.5% en los mayores de 28 semanas. La transferencia placentaria materna de IgG al feto comienza a las 32 semanas. (1)(7)(10)(20)

Otro factor determinante es el peso al nacer, siendo los menores de 1000 grs justificados por los defectos inmunitarios ya mencionados y el elevado tiempo de hospitalización que habitualmente necesitan. (3)(5)(19) En particular el peso bajo menor de 750 gramos ha sido relacionado con el riesgo de presentar, cuando menos, un episodio de bacteremia en 32.3 a 50% de los pacientes; en contraparte para los mayores de 1,500 gramos, el riesgo es de entre 6 y 2.2%. (10)

#### **1.1.4.2 Maternos**

Las membranas representan una solución de continuidad en la barrera protectora para mantener al feto en un ambiente estéril, evitan a los microorganismos poder ascender a la cavidad uterina y ocasionar infección intraamniótica e infección fetal por ingestión o aspiración pulmonar de líquido amniótico o bien por la vía hematológica. (6)(12)

Los microorganismos pueden ascender a la cavidad amniótica por: a) La vagina y el cérvix (ascendente), b) Diseminación hematológica a través de la placenta (infección transplacentaria), c) Siembra retrógrada por la cavidad peritoneal a través de las trompas de Falopio. d) Introducción accidental durante los procedimientos invasivos como amniocentesis, toma de muestra de sangre fetal percutánea o de las vellosidades coriónicas. (1)

Infección Intraamniótica, existe una relación establecida entre esta, ruptura prematura de membranas y parto pretermino, encontrándose afectación de tejidos maternos como la decidua, miométrico, y los tejidos de origen fetal. Según su localización se pueden usar términos como amniotitis (líquido amniótico), corioamniotitis (amnios y corion), funisitis (cordón umbilical) y vilitis (placenta). Los cambios en la flora microbiana vaginal y cervical o la presencia de organismos patógenos en el cérvix, pueden ascender a la cavidad intrauterina y encontrarse

en la decidua, invadiendo los vasos fetales (coriovasculitis) o ingresar a través de los amnios (amnioititis) en la cavidad amniótica y provocar invasión microbiana e infección intraamniótica; ya ahí puede acceder al feto por diferentes puertas de entrada. (1)(12)

La corioamnionitis es la causa más frecuente de mortalidad fetal en la segunda mitad de la gestación y se asocia a prematuridad, siendo un motivo importante de morbilidad materna y perinatal, el criterio esencial para el diagnóstico clínico de corioamnionitis es la fiebre materna. (6)(22)

La incidencia varía inversamente con la edad gestacional. Un estudio realizado en el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Red de Investigación Neonatal en Estados Unidos, encontró que 14 % a 28 % de las mujeres con partos niños prematuros con 22 a 28 semanas gestación mostró signos clínicos compatibles con corioamnionitis. (6)

En las mujeres con parto prematuro con membranas integra la tasa de invasión microbiana de la cavidad amniótica es de 32 %, y si hay ruptura prematura de las membranas (RPM), la tasa puede ser tan alta como 75 %. (6)

Numerosas investigaciones sugieren que durante el desarrollo de la infección intrauterina el feto puede responder con la producción intrauterina de una serie de marcadores inflamatorios, tales como citocinas (interleucinas 1, 6, 8 y factor de necrosis tumoral), factor de activación plaquetario, metaloproteasas y elastasas, que producen daño tisular fetal y que son los responsables, en definitiva, del síndrome de respuesta inflamatoria fetal (SRIF). Se estima que en el 50% de los casos de corioamnionitis se desarrolla un SRIF (22)

La invasión microbiana fetal provoca SRIF que puede generar shock séptico, disfunción multiorgánica y muerte en ausencia de parto oportuno. (22)

#### **1.1.4.3 Ambientales**

La alteración de las barreras fisiológicas por procedimientos y la colocación de cuerpos extraños como: (10)(19)

a) Uso de catéteres intravasculares, relacionada con la ruptura de las barreras naturales y la entrada de gérmenes intrahospitalarios multiresistentes. (3)(13)(19)

Determinado por una serie de circunstancias como:

- Edad del RN en el momento de la canalización del catéter, a mayor edad, posibilidad de colonización, ya que el recién nacido estará parcialmente colonizado a partir del 5º día de vida aproximadamente; a partir del 7º día la colonización es generalizada.
- Tiempo de permanencia del catéter, y
- Condiciones de la técnica para la inserción del catéter

Hoy en día, los agentes infecciosos más frecuentes relacionados a infección nosocomial por catéter central son: *S. epidermidis*, *S. aureus*, enterobacterias (*E.coli*), hongos (*Candida sp.*), etc. (13)

b) La presencia de tubos endotraqueales, válvulas de derivación, sondajes, etc. (3)(19)

c) Nutrición parenteral y lípidos constituyen un buen medio de cultivo para los gérmenes. Además, las emulsiones lipídicas posiblemente impiden la función normal de los neutrófilos y macrófagos y facilitan la invasión bacteriana. (19)

c) Antibióticos previos. El uso y abuso de antibióticos de amplio espectro pueden favorecer la proliferación de gérmenes, así como seleccionar cepas resistentes. (10)(19)

Otros factores: infección grave previa, algunos fármacos (corticoides, Bloqueadores H2 etc.), exposición a esteroides prenatales, cesárea de urgencia, exanguinotransfusión, tiempo de estancia hospitalaria, actos quirúrgicos, etc. (9) (19)

También favorecen el desarrollo de sepsis el hacinamiento, la insuficiencia de personal sanitario que hace difícil seguir los protocolos de limpieza, el lavado y desinfección insuficiente de las manos como vehículo de contaminación del RN y por tanto principal causa de colonización del neonato, y la utilización del material que va a estar en contacto con el niño insuficientemente desinfectado. (10)(15)(19)

### **1.1.5 Manifestaciones Clínicas**

Los signos y síntomas de la sepsis neonatal son inespecíficos de rápida evolución y muy variados.

En la sepsis neonatal temprana principalmente circulatorios (alteraciones del flujo sanguíneo periférico, relleno capilar lento (mayor a 3 segundos), piel moteada y de coloración pálido grisáceo, trastornos en la regulación de la temperatura (<36° o >37.9°), polipnea (FR>60 rpm), respiración irregular, apnea, o desaturaciones, intolerancia a la vía oral, distensión abdominal, prueba de guayaco positiva, incremento del soporte ventilatorio, letargía, alteraciones del estado mental, etcétera. (1)(8) (23), con una presentación más abrupta, con falla multisistémica.

Al contrario de la sepsis tardía donde la presentación es insidiosa e inespecífica, con frecuencia inicialmente sutiles, siendo compatibles con múltiples entidades en el periodo neonatal. (1)(19)(23) con deterioro de estado hemodinámico, ventilatorio y metabólico; signos más tempranos como ligera disminución de la vitalidad, menor aumento de peso, inestabilidad térmica, ser rechazo del alimento, taquicardia inexplicable; seguidos de una fase de estado donde se acentúa la

clínica inicial y además se encuentra letargía o irritabilidad, temblores o convulsiones, ictericia con predominio directo, taquipnea, apnea (en especial en prematuros), aumento de necesidades de oxígeno o parámetros de ventilador, vómitos, distensión abdominal y diarrea; finalmente una fase tardía con signos circulatorios y hematológicos. (1) (19) (23)

### **1.1.6 Diagnostico**

El diagnóstico clínico de sepsis en el recién nacido es difícil, porque muchos de los signos de sepsis no son específicos y se observan en otras condiciones no infecciosas. (6)

El objetivo es establecer un diagnóstico de sospecha precoz basado en criterios clínicos y bioquímicos, que permita establecer un tratamiento antibiótico empírico precoz, hasta obtener el resultado del hemocultivo. (19)

No existe en la actualidad ningún marcador analítico que confirme o descarte con seguridad la infección en el neonato. (1)(19) Un marcador de sepsis neonatal debería, por un lado, permitir un diagnóstico precoz de forma sensible (diferenciar entre causa infecciosa o no ante una inflamación) y, si es posible, informar acerca del pronóstico. (1)

Es necesario tipificar cuales son los síntomas clínicos que mejor definen el SRIS neonatal y determinar cuáles son los valores de hemograma, proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT) e interleuquinas que de forma aislada o en combinaciones diversas definan con precisión la presencia de una infección. (19)

#### **1.1.6.1 Hemograma**

El hemograma sigue siendo el análisis de laboratorio más requerido frente a la sospecha de infección por su disponibilidad en la mayoría de nuestros medios. (24)(25)

El conteo de leucocitos buscando la presencia de leucocitosis o leucopenia es de poca utilidad clínica pero en combinación del conteo de neutrófilos absolutos, número de neutrófilos inmaduros, la relación de neutrófilos inmaduros/ maduros (relación I/T), cambios en la morfología o degeneración como la vacualización, bacterias intracelulares, granulaciones tóxicas, deben ser estudiados y analizados individualmente, y en conjunto incrementan su valor predictivo. (1)(19)(24)

Clásicamente se utilizan los *criterios de Manroe* para definir la sospecha de infección como: (19)

- Neutrófilos absolutos  $>15.000/mm^3$  o  $< 1500/mm^3$
- Plaquetas  $< 100.000/mm^3$
- Cociente I/T alterado:
- Primeras 24 horas  $> 0,16$

- Hasta el 5º día > 0,13
- 5-30 días > 0,12

Sin embargo estos parámetros leucocitarios se pueden alterar de forma importante en muchas situaciones de estrés (neumotórax, convulsiones, hipoxia, etc) y pueden simular una respuesta infecciosa.

La repetición del recuento y fórmula leucocitaria cada 6-12 horas aumenta de forma importante su valor predictivo.

El recuento de leucocitos en sangre periférica es uno de los indicadores directos más útiles de la infección bacteriana, la alteración (leucopenia o leucocitosis) es parte esencial de los componentes del SRIS. (1)

En ausencia de hipertensión materna, asfixia grave, hemorragia periventricular, fiebre materna o enfermedad hemolítica, la neutropenia total absoluta y una relación elevada entre las formas neutrofílicas inmaduras y las totales sugieren firmemente una infección bacteriana. (1)

La presencia de neutropenia se asocia a un mal pronóstico, ya que generalmente indica disminución de la reserva de neutrófilos en médula ósea, disturbios en la liberación de éstos a la periferia e ineficacia de las células madre para responder a las demandas. (1) (6)

La trombocitopenia (plaquetas <150.000/ml) se relaciona a infecciones severas, sobretodo producidas por hongos, en menor proporción por bacterias Gram negativas, virus y poca asociación con gérmenes Gram positivos. (1)(2)(20) Se relaciona a una combinación de lesión difusa de la célula endotelial, toxinas bacterianas y fúngicas, aumento de la activación plaquetaria y coagulación intravascular diseminada, lo cual implica un incremento del consumo de plaquetas, así como, una respuesta limitada de su producción y de trombotocina, son un predictor de mal pronóstico. (1)

#### **1.1.6.2 Reactantes de fase aguda**

Son proteínas inespecíficas, que son producidas por el hígado en respuesta a la inflamación tisular, infección y trauma.

##### **1.1.6.2.1 Proteína C reactiva**

La proteína C reactiva (PCR) es miembro de la familia de proteínas pentraxina; es un reactante de fase aguda no específico compuesto por 5 subunidades de polipéptidos no glucosilados. Es sintetizado por los hepatocitos, regulado por IL-6 e IL-1. La síntesis extrahepática se origina en neuronas, plaquetas ateroscleróticas, monocitos y linfocitos. Su función exacta no es conocida, pero activa el complemento, tiene funciones al interactuar con las células fagocíticas. Al parecer actúa en la primera línea de defensa inmunológica, cumple funciones en

el metabolismo lipídico y contribuye en la patogenia de enfermedades como la arterioesclerosis y el infarto del miocardio. (1)

El valor positivo es mayor de 10 mg/L (1.0mg/dl) tiene una sensibilidad del 90% para detectar sepsis neonatal pero no es específica de esta; la secreción se inicia luego de 4 a 6 horas del estímulo, el máximo nivel sanguíneo se logra de 36 a 48 horas, la vida media es de 19 horas, con una reducción de 50% diario después que el estímulo agudo cesa. Tiene poca sensibilidad para el diagnóstico de sepsis en recién nacidos de muy bajo peso al nacer (RNMBP); para el seguimiento de terapia antimicrobiana debe combinarse con otros marcadores. (1)(6) (19)

En cuanto al tipo de parto, por vía vaginal se ha relacionado con elevación transitoria de PCR debido al estrés físico, así mismo, la cesárea aumenta los niveles de PCR en la madre, pero no en el recién nacido, lo cual confirma que la PCR no atraviesa la barrera placentaria. Se recomienda solicitar PCR en los neonatos luego de las primeras 24 horas de nacido para evitar valores falsos positivos. (1) (19)

En adultos, las situaciones clínicas no infecciosas que la elevan son procesos inflamatorios crónicos o enfermedades tumorales, los cuales son raros en el periodo neonatal pero, en este grupo etario puede suceder por cirugías, inmunizaciones e infecciones virales severas. (1)

Los valores seriados positivos de PCR tiene un valor predictivo positivo de 5% en sepsis temprana probada y 43% en sepsis tardía probada, sin embargo, niveles elevados de PCR tiene alta probabilidad de originarse por procesos infecciosos. El valor predictivo negativo para sepsis temprana y tardía luego de tres valores de PCR normales es de 99.7% y 98.7% respectivamente. Es poco probable que luego de dos valores menores de 10mg/L a las 8 y 48 horas de nacido se presente sepsis. Luego de obtener PCR negativas seriadas se debe suspender antibióticos. (1)(2)(6)(19)

#### **1.1.6.2.2. Procalcitonina**

La procalcitonina (PCT) es un pro péptido de la calcitonina, tiene 116 aminoácidos y un peso molecular de 13 kD. En individuos sanos se detectan valores <de 0.1 ng/ml, pero en infecciones severas puede llegar hasta valores de 1000 ng/ml, generalmente se encuentran cifras mayores a 0.5 ng/ml en pacientes sépticos. Se eleva fisiológicamente en las primeras 48 horas de vida, el valor en sangre durante este tiempo es 3 ng/ml, posteriormente disminuye a 0.5 ng/ml. (1)

En la sepsis es sintetizado por todos los tejidos y se eleva a las tres horas del insulto infeccioso, aunque no se conoce el mecanismo por el cual se libera, se considera que su producción se lleva a cabo en el hígado y su procedencia es de células como macrófagos, monocitos, también células neuroendócrinas del pulmón y del intestino; su producción durante la infección es inducida por el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina 2 (IL 2). (1) (19)

Pese a las variaciones en los puntos de corte, la procalcitonina ha demostrado ser más precoz que la PCR en el diagnóstico de sepsis nosocomial, y valores superiores a 0,5 ng/ml sugieren infección, teniendo gran valor los valores seriados, con un aumento de 0,26 ng/ml entre dos muestras separadas 12 horas el valor predictivo positivo aumenta casi al 100%. (19)

En la sepsis neonatal tardía o de origen nosocomial es importante la medición de PCT ya que varios estudios han determinado una alta sensibilidad y especificidad; no se debe solicitar de forma aislada pero si debe ser parte del perfil bioquímico solicitado a estos pacientes. Es importante mencionar que la elevación de PCT se presenta en infecciones de origen bacteriano, micótico o parasitario, mientras que los procesos provocados por virus no presentan elevación de la PCT. (1)

#### **1.1.6.2.3. Interleucina 6**

La interleucina 6 (IL-6) es una citoquina proinflamatoria de 22 a 29 kDA producida por monocitos, macrófagos, células endoteliales, astrocitos, fibroblastos y linfocitos B y T; es un marcador de inflamación sistémica, liberada por estímulo del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) e IL-1; se libera precozmente en el huésped, sus valores en sangre aumentan rápidamente luego de la exposición a las bacterias y sus toxinas, se eleva más rápidamente que la PCR. La IL-6 medida en sangre del cordón umbilical tiene una sensibilidad de 87-100%, un valor predictivo negativo entre 93 y 100%. Es efectiva para el diagnóstico de sepsis neonatal tardía en neonatos pretérmino. Al comienzo de la infección posee una alta sensibilidad (89%) y un valor predictivo negativo de 91%, sin embargo, tiene una vida media muy corta y sus valores en sangre caen rápidamente luego de instaurado el tratamiento; a las 24 horas en muchos pacientes los valores en sangre son indetectables; la sensibilidad cae después de 24 y 48 horas (67% y 58% respectivamente) del comienzo de la sepsis. La IL-6 se debe considerar un marcador de infección precoz, con alta sensibilidad al interpretarse junto a la PCR en las primeras 48 horas de infección. (1)

#### **1.1.6.2.4. Inmunoglobulina M**

Es la primera inmunoglobulina producida por los neonatos. Los niveles policlonales de IgM se elevan en infecciones bacterianas, virales y parasitarias, aún faltan estudios para su aplicación. (1)

#### **1.1.6.3. Hemocultivos**

La "prueba de oro" para el diagnóstico de sepsis en cualquier grupo etario es la presencia de dos hemocultivos positivos, sin embargo, en pediatría y en especial en neonatología los resultados positivos llegan sólo a 30% debido a factores como antibióticos previos, antibióticos en la madre, cantidad de sangre insuficiente, mal procesamiento de la muestra. En ocasiones, el número de casos con alta sospecha de sepsis, pero con cultivos negativos, rebasa el número de casos probados. Si se sospecha sepsis relacionada con catéter debe realizarse cultivo simultáneo de sangre obtenida del catéter y de una vía periférica. (1)

La sensibilidad del hemocultivo para detectar bacteriemia neonatal depende del número de cultivos obtenidos y del volumen de sangre usado en cada inoculación en la botella de cultivo. La sangre se puede obtener de venopunción o de punción arterial, también es válida la extraída de catéter central (ya sea arterial o venoso). (19)

Un volumen de sangre de 1ml generalmente es óptimo para detectar bacteriemia, sin embargo es probable que disminuya la sensibilidad. Fischer y colaboradores encontraron que al tomar 1 ml de sangre la sensibilidad es aproximadamente de 30 a 40%, mientras que con 3 ml se puede lograr una sensibilidad de 70 a 80%.(1)(6)(19)

#### **1.1.6.4. Cultivo punta de catéter**

Para el diagnóstico de SN relacionada con catéter, se requiere el aislamiento del mismo germen (mismo tipo y antibiograma) en hemocultivo y punta de catéter con ausencia de otro foco evidente responsable de bacteriemia. (19)

Para completar el estudio diagnóstico, es necesario realizar análisis de líquido cefalorraquídeo y urocultivo obtenido por punción suprapúbica o cateterización uretral, especialmente en las sepsis fúngicas que con más frecuencia asocian meningitis e infección urinaria. En pacientes con ventilación mecánica puede ser útil el estudio bacteriológico del aspirado traqueal o lavado bronquio-alveolar. (19)

#### **1.1.6.5. Punción lumbar**

La punción lumbar (PL) es importante para el diagnóstico de meningitis. En el periodo neonatal la septicemia puede ser indistinguible de la meningitis. (1)

La decisión de realizar una punción lumbar en un recién nacido con sospecha de sepsis temprana sigue siendo controvertido, genera polémica el hecho de que puede coexistir hasta en 30% meningitis y sepsis neonatal. Se recomienda realizar punción lumbar en pacientes de más de 72 horas de vida (sepsis neonatal tardía ya que en este grupo puede llegar a 15% la incidencia), y en menores de 72 horas sólo si hay sospecha muy alta de meningitis. La incidencia de meningitis en recién nacidos es de 0.5 a 1 por cada mil nacidos vivos. (1)(6)

#### **1.1.6.6. Urocultivo**

El urocultivo en neonatos de menos de 72 horas de vida tiene baja sensibilidad (<0,5% en <24 horas) y en ausencia de anomalías anatómicas conocidas (ecografía fetal) no está recomendado. Sin embargo, su realización es obligada en todos los recién nacidos evaluados por sepsis tardía o nosocomial. Las infecciones de las vías Urinarias en los recién nacidos son atribuible a la siembra del riñón durante un episodio de bacteriemia. La muestra debe tomarse por punción suprapúbica o sondaje vesical. (1) (2)(19)

#### **1.1.6.7. Reacción en cadena de la polimerasa**

La reacción en cadena de la polimerasa (RCP) se ha utilizado con éxito para el diagnóstico de una amplia gama de enfermedades infecciosas, incluyendo las originadas por bacterias, levaduras, virus y protozoarios (1).

Jordan y Durson realizaron un estudio que incluyó 548 RN comparando RCP con hemocultivos, encontrando alto valor predictivo negativo y positivo, así como una alta sensibilidad y especificidad. Los resultados de RCP antes de 18 horas de nacido podrían ayudar a descartar sepsis neonatal temprana, lo que provocaría menor uso de antibióticos y disminuiría la estancia en UCIN. Actualmente, su positividad se ha incorporado en la definición de sepsis probada. Su inconveniente es el alto costo para la aplicación de la prueba y disponibilidad limitada en los laboratorios convencionales. (1)

### **1.1.7 Tratamiento**

El conocimiento de los patógenos más comunes responsables de septicemias en los recién nacidos, así como la susceptibilidad frente a los agentes antimicrobianos, resultan esenciales a la hora de elegir el tratamiento más adecuado, la elección se basa en la política antibiótica local y sus patrones de susceptibilidad. (2)(26)

La sepsis neonatal a menudo se presenta de manera sutil e inespecífica, debido a las consecuencias devastadoras de la sepsis no tratada, una antibioterapia empírica debe ser iniciada en todos aquellos recién nacidos sintomáticos o de alto riesgo (menores de 34 semanas o menores de 1500grs); esto ha demostrado reducir la mortalidad en neonatos tanto en sepsis temprana como tardía. (19) (26)

La terapia empírica inicial inadecuada o inapropiada está relacionada con mayor mortalidad, menor éxito clínico, mayor estancia y costos hospitalarios.(9)

En base a resultados de ensayos clínicos controlados y aleatorizados; así como la susceptibilidad común de los principales gérmenes responsables de sepsis en los primeros días de vida, la antibioterapia debe cubrir EGB, enterobacterias (sobre todo *E. coli*) y *L. monocytogenes*, la terapia inicial recomendada en recién nacidos con sospecha de sepsis-meningitis de inicio precoz es gentamicina y ampicilina asociadas, que tienen además acción sinérgica, siendo esta la terapia de elección.(2)(26)

Un régimen alternativo es la asociación de ampicilina + cefalosporina de tercera generación, sin embargo no se ha mostrado mayor eficacia sobre la anterior asociación. Varios estudios han reportado un rápido desarrollo de resistencia a la cefotaxima cuando se utilizada de forma rutinaria para tratamiento de la sepsis neonatal de aparición temprana, además el uso prolongado de cefalosporinas de tercera generación es un factor de riesgo de candidiasis invasiva. (2)(26)

Debido a su excelente penetración en el LCR, uso empírico o terapéutico de cefotáxima debe restringirse para su uso en los RN con meningitis atribuible a microorganismos Gram negativos. (2)(26)

En caso de sepsis tardía, debemos distinguir dos situaciones:

1. Aquellos RN a término o prematuros tardíos con más de una semana de vida, que son rehospitalizados procedentes de domicilio con clínica sugestiva de sepsis sin aparente foco infeccioso.
2. RN con más de 96 horas de vida que continúan hospitalizados en el momento del cuadro.

Fundamental esta distinción, para identificar los recién nacidos que presentan Bajo Riesgo de infección por microorganismos patógenos Resistentes.

Así utilizaremos la combinación de ampicilina + gentamicina administradas cada 24 horas) en el caso de recién nacidos que proceden del domicilio.

En cuanto a los recién nacidos que continúan hospitalizados, es necesario estudiar de nuevo la microbiología neonatal.

Estafilococos coagulasa negativo, son los agentes causales más frecuentes de sepsis de inicio tardío en este grupo de pacientes, seguido de *S. aureus*, *Enterococcus spp* y EGB. Los microorganismos gram negativos son responsables de aproximadamente 18-20% de la sepsis tardías. En base a esto, será necesario por tanto, que la terapia antimicrobiana empírica asegure la cobertura de gérmenes tanto gram positivos como negativos. Debido a la alta resistencia que presentan los estafilococos coagulasa negativo a las penicilinas, teniendo a nivel hospitalario un perfil de resistencia casi en el 70 al 80%, ha hecho que éstas sean sustituidas por la vancomicina. (9)(19)

Siendo la terapia empírica recomendada la combinación de vancomicina + aminoglucocido y regímenes alternativos con asociaciones de vancomicina + cefotaxima en caso de sospecha de meningitis. (19)

En caso de sospecha de gérmenes anaerobios, se recomienda añadir clindamicina.

En caso de sospecha de gérmenes productores de betalactamasas consideras Carbapenems

En caso de recién nacidos con acceso vascular central, tubo endotraqueal, trombopenia (<100.000 por mm<sup>3</sup>), exposición a antibióticos de amplio espectro como cefalosporinas o carbapenems, cirugía abdominal, prematuridad extrema con PRN < 1000 gr, se recomienda valorar añadir terapia Antifúngica empírica profiláctica con fluconazol. (26)

Cuando se trata de candidiasis invasiva el fármaco de elección es la anfotericina B que ha mostrado escasa toxicidad en neonatos si bien en los RN de peso extremadamente bajo (< 1.000 g) pueden emplearse de entrada las nuevas formulaciones de anfotericina B (liposomal o complejo lipídico), que han mostrado menos toxicidad y gran efectividad. (2)

En cuanto a la duración de la antibioterapia, existe una gran disparidad entre los distintos centros, sobre todo en caso de sospecha de sepsis precoz con hemocultivos sean negativos. Esto se pone de manifiesto todavía más cuando se trata de recién nacidos prematuros de alto riesgo como son aquellos con edad gestacional < 34 semanas o peso del recién nacido < 1500 gr. La recomendación en la práctica habitual es suspender el tratamiento antibiótico tan pronto como se confirme que el cultivo de sangre es negativo (48- 72 horas) siempre que no exista clínica o datos analíticos de infección. (26)

Así parece razonable que la duración de la antibioterapia empírica en aquellos recién nacidos con sospecha de sepsis asintomáticos, con parámetros analíticos normales y cultivos negativos sea de 48-72 horas. (26)

Diversos estudios que parecen mostrar una relación entre antibioticoterapia prolongada y mayor riesgo de Sepsis Tardía y Enterocolitis Necrotizante, sobre todo en caso de recién nacido prematuros. (26)

En caso de sepsis confirmada la duración de la antibioterapia sea entre 10-14 días.(13)(26) Sin embargo en determinadas situaciones y en función de la agresividad del agente causal, podríamos considerar pautas de 7-10 días.(26)

En todos los casos se recomienda realizar un hemocultivo control 48-72 horas una vez iniciado el tratamiento. (26)

Para la meningitis a Gram-negativos se recomienda mantener el tratamiento un mínimo de 21 días después de que el LCR ha sido esterilizado, y en la meningitis por EGB y *L. monocytogenes* un mínimo de 14 días. Esta duración podría acortarse con la determinación seriada de PCR pudiendo suspender la antibioterapia después de obtener dos valores normales separados por 24-48 horas. (2)(26)

### **1.1.8. Resistencia a Antibióticos**

Puntos clave en la estrategia del uso racional y adecuado de antibióticos

Reglas de oro para el uso de antibióticos en infecciones severas en UCIN (9):

1. Conocer la epidemiología local.
2. Iniciar pronto y en forma acertada los antibióticos.

3. Disminuir la presión selectiva escogiendo el antibiótico de acuerdo con el germen y su mecanismo de resistencia.
4. Usar dosis, intervalos adecuados del antibiótico y tiempos óptimos de tratamiento.
5. De-escalamiento. De acuerdo con el germen y su estabilidad hemodinámica.
6. Usar antibióticos de calidad, innovadores.

### **1.1. 9. Prevención**

Sepsis de inicio precoz La única intervención demostrado para disminuir la incidencia de la neonatal de aparición temprana sepsis es el tratamiento materno con durante el parto por vía intravenosa a los antimicrobianos agentes para la prevención de infecciones por GBS. (6)

Teniendo en cuenta la frecuencia y mortalidad de las infecciones nosocomiales es lógico realizar los máximos esfuerzos para evitarlas. En este sentido tienen vital importancia los siguientes apartados:

- Uso juicioso de antibióticos, evitando los que generan más resistencias bacterianas.
- Existencia y uso de protocolos de limpieza y/o esterilización del material de diagnóstico o tratamiento.
- Número adecuado de personal sanitario.
- Infraestructura hospitalaria suficiente.
- Lavado adecuado de las manos.
- Uso de técnicas estériles para la colocación de catéteres venosos invasivos, para el manejo de las conexiones y llaves de los catéteres, para la preparación de las soluciones de alimentación intravenosa, para la intubación y aspiración intratraqueal y para el manejo de las heridas quirúrgicas.
- Concienciamiento del personal de que “las infecciones nosocomiales pueden y deben evitarse” mediante sesiones conjuntas para analizar su incidencia, estudiar posibles factores etiológicos, como se transmiten y de que medios disponemos para evitarlas.
- Inicio precoz de la alimentación enteral.

Otras medidas para la prevención y el control de las SN que en la actualidad no son de uso generalizado pero que cada vez adquieren mayor importancia son:

- Uso de Fluconazol profiláctico para prevenir las sepsis fúngicas.

- Uso de probióticos.
- Uso de inmunoglobulinas.
- Uso de lactoferrina. (19)

### **1.1.10 HEMOCULTIVO Y SEPSIS**

Los cultivos de sangre son vitales para la identificación de patógenos causantes de infecciones graves y en la dirección de un tratamiento antibiótico adecuado. Por otra parte siguen siendo el método estándar para detectar bacteriemia en la evaluación de los pacientes enfermos; permiten establecer la etiología infecciosa de una serie de enfermedades y sigue siendo aún el estudio de elección para confirmar una bacteriemia en pacientes con o sin foco evidente de infección. La posibilidad de recuperar microorganismos de los mismos está relacionada con diversos factores: propios del paciente, la patología de base, enfermedad sospechada o la metodología empleada (manual o automatizada) o el tipo de microorganismos sospechados (fastidiosos, aerobios, anaerobios). La información del aislamiento de uno o más microorganismos en los hemocultivos puede modificar el tratamiento en un paciente con cuadro febril o con sepsis y el empleo de métodos automatizados acelera el tiempo de detección de los distintos agentes etiológicos. (27)

Consideraciones de la toma de hemocultivo: (27)

- 1- Nunca una sola muestra sirve para descartar bacteriemia. Un resultado positivo aislado carece de significado clínico.
- 2- Se considera que dos o tres muestras son suficientes para aislar al agente infeccioso.
- 3- Las muestras sucesivas deben obtenerse de diferentes sitios de punción y a diferentes tiempos para descartar contaminación.
- 4- No existen diferencias en cuanto al rendimiento cultivando sangre arterial y/o venosa.
- 5- Se recomienda no obtener sangre a través del catéter para disminuir el riesgo de contaminación (falsos positivos), a excepción de los neonatos del catéter umbilical por presentar menor colonización que la piel.
- 6- Se aconseja efectuar las tomas de 30 minutos a 1 hora antes del pico febril (cuando éste puede ser detectado), en caso de síndrome febril prolongado se deben obtener tres muestras a intervalos de 15 a 20 minutos cada una (bacteriemias transitorias o intermitentes) y, en pacientes críticos, cuanto antes para no retardar el inicio del tratamiento antibiótico.

7- Hemocultivos separados. De resultar negativos 24 a 36 horas más tarde se aconseja obtener otras 2 o 3 muestras de sangre 60 a 30 minutos antes del pico febril.

8- En pacientes con sospecha de Endocarditis se recomienda:

- Aguda: tres muestras de sangre para cultivo dentro de la primera o segunda hora de evaluación (previo al inicio de la terapia antibiótica).
- Subaguda: tres (3) muestras de sangre con intervalos de 15 minutos el primer día. De ser negativos pueden obtenerse 3 nuevas muestras de sangre.
- Paciente con Terapia Antimicrobiana: dependiendo de la condición clínica, pueden ser necesarias más de una serie separadas de 24 a 48 horas.

9- Si el paciente está recibiendo antibioticoterapia las extracciones se realizarán cuando el/los antibióticos se encuentren en su mínima concentración sérica (valle), 45 minutos antes de la siguiente dosis, a intervalos de 15 minutos cada una y, preferentemente, en botellas apropiadas para pacientes en tratamiento.

10- Si el paciente ha recibido antibioticoterapia previa se recomienda realizar la primera extracción (sin antibiótico), luego de transcurridas 4 veces la vida media del antibiótico suministrado.

11- Para neonatos se aconseja realizar una serie de 2 hemocultivos, como mínimo, extraídos a distintos tiempos.

12- Para la búsqueda de microorganismos nutricionalmente exigentes se aconseja avisar previamente al servicio de Microbiología para, de ser posible, utilizar medios especiales y/o bifásicos. Los mismos se hallan suplementados con cofactores, vitaminas y sales minerales, tienen resinas que permiten reducir la interferencia de los ATB que pueda tener el paciente. Se recomienda para la búsqueda de *Brucella* spp., *Streptococcus* spp., Bacterias fastidiosas, pacientes inmunocomprometidos.

13- Si existe sospecha de bacteriemia asociada a catéter (en dispositivos de larga permanencia) y se cuenta con hemocultivos automatizados, la realización del tiempo diferencial de positivización es una herramienta que debe considerarse con la salvedad que debe obtenerse el mismo volumen de sangre periférica que a través del catéter y que siempre el periférico se obtiene en primer lugar.

#### **1.1.10.1 Técnica para la toma del hemocultivo(27):**

1- Preparación de la piel: Luego de colocar el lazo y palpar la vena se procede a la asepsia de la piel con lodo al 2 % o lodo- povidona al 10 % o alcohol al 70 %. Dejar actuar un minuto y extraer la sangre sin volver a palpar la zona ya preparada.

Volumen de sangre: Se toma el volumen considerando que tiene que existir una dilución 1/10 con el caldo que tiene el frasco de hemocultivo para eliminar sustancias interferentes presentes en la sangre.

Ejemplo:

Adultos: 8 a 10 ml.

Niños: 1 a 3 ml.

Neonatos: 0,5 a 2 ml.

2- Desinfectar con alcohol al 70 % la tapa del frasco de hemocultivo.

3- Transferir la sangre al frasco de hemocultivo.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los últimos años ha habido cambios progresivos en los perfiles epidemiológicos de pacientes y afecciones vistos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Algunos de estos cambios podrían explicarse por la introducción de diversas estrategias para el manejo de los recién nacidos prematuros, incluyendo aquellos con peso extremadamente bajo, que han impactado favorablemente en los índices de sobrevida y morbilidad. Así mismo como la introducción de nuevas técnicas y procedimientos quirúrgicos permiten resolución de condiciones graves que ponían en peligro la vida.

A pesar de los avances en terapia antibiótica y de las medidas de soporte; la sepsis sigue siendo causa importante y quizás inaceptable de morbimortalidad neonatal, la cual conlleva graves secuelas en los diferentes órganos; además del impacto social y altos costos sanitarios.

Se estima que 66% de los Recién Nacidos ingresados en una unidad de cuidados intensivos neonatales se diagnostican con infección en algún momento de su estancia en esta; con una tasa de mortalidad por infección grave mucho más alta que la de cualquier otra área del hospital. Así como con un impacto importante en la duración de hospitalización.

Las razones de esta alta incidencia de infección se relacionan con la condición inmune del paciente, que se asocia a una mayor susceptibilidad y con los procedimientos invasivos requeridos para su control y tratamiento.

El comportamiento de los agentes involucrados varía según las características de cada centro hospitalario, siendo indispensable el conocimiento de los patógenos mas comúnmente responsables, así como la susceptibilidad frente a los agentes antimicrobianos; lo cual resulta determinante a la hora de elegir el tratamiento más adecuado.

La terapéutica empírica inicial inadecuada o inapropiada está relacionada con mayor mortalidad, menor éxito clínico, mayor estancia y costos hospitalarios.

Los Hemocultivos siguen siendo aun el examen de elección para confirmar una bacteriemia en pacientes con o sin foco aparente de infección, la información del aislamiento de microorganismos en los Hemocultivos puede modificar el tratamiento en un paciente con sepsis neonatal.

En México se muestra un espectro epidemiológico amplio determinado por las características de cada unidad hospitalaria, sin embargo se establece un

predominio de gram negativos (*Escherichia Coli* y *Klebsiella pneumoniae*) en sepsis neonatal temprana, así como gram positivos (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*) y *Pseudomonas aeruginosa*; y *Candida* sp en sepsis neonatal tardía.

Motivo por el cual se propone la determinación de los agentes causales frecuentemente aislados en nuestra unidad hospitalaria, con el fin de establecer los microorganismos predominantes y así encaminar un manejo antibiótico dirigido precoz.

Llegando así al siguiente cuestionamiento de investigación ¿Cuales son los gérmenes aislados por hemocultivo tomado en Recién Nacidos con diagnóstico o sospecha de sepsis neonatal en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General de Ecatepec “Dr. José María Rodríguez” del Instituto de Salud del Estado de México, en el periodo comprendido entre el 01 enero 2012 al 31 diciembre 2013.?

### **3. JUSTIFICACION**

La sepsis neonatal es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad infantil. Se estima que cinco millones de pacientes fallecen en el periodo neonatal (OMS), 98% en países tercermundistas, siendo las infecciones causa importante de estas. En México constituye la segunda causa de mortalidad neonatal, con una tasa de incidencia de 4 a 15,4 casos por cada 1,000 recién nacidos vivos.

En el Hospital General Ecatepec "Dr. José María Rodríguez ", se registran 6637 nacimientos al año, manteniéndose un promedio de 8.1 de días de estancia hospitalaria. Con índice de infección de aproximadamente 3.5%.

Según lo establecido en la norma oficial mexicana (PROY NOM 045-SSA2-2005), cada unidad hospitalaria debe conocer las infecciones más frecuentes y los medios de diseminación, de manera que se debe realizar acciones específicas para el manejo y prevención de las mismas.

La importancia de conocer los agentes causales ayudara a implementar mejores esquemas de tratamiento en nuestra unidad; lo que permitirá disminuir la morbilidad y mortalidad, el riesgo de brotes por bacterias resistentes que contribuyen a la falla terapéutica, días de estancia hospitalaria, costos en la atención hospitalaria, así como las complicaciones y secuelas a largo plazo.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 General.**

Determinar los gérmenes aislados por hemocultivo en Recién nacidos con diagnóstico o sospecha de sepsis neonatal en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General de Ecatepec “ Dr. José María Rodríguez”, en el periodo comprendido entre el 01 Enero 2012 al 31 Diciembre 2013.

### **4.2 Específicos.**

Conocer el número de ingresos a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en el período comprendido entre el 01 Enero 2012 al 31 Diciembre 2013.

Determinar el género de los pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital general de Ecatepec “Dr Jose Maria Rodriguez”. En el periodo comprendido entre el 01 Enero 2012 al 31 Enero 2013.

Determinar el número de Hemocultivos tomados en el periodo de estudio comprendido entre 01 enero del 2012 al 31 de Diciembre del 2013

Identificar el tipo de gérmenes positivos o negativos reportados de acuerdo a la Tinción de Gram.

Determinar los gérmenes no bacterianos reportados en los Hemocultivos.

Determinar los gérmenes reportados por hemocultivo.

Conocer la sensibilidad y resistencia antimicrobiana reportada para cada germen aislado.

## 5. METODOLOGÍA

### 5.1. Diseño del estudio.

La investigación de se realizo fue de tipo retrospectivo, observacional, descriptiva, con el objetivo de determinar los Agentes Patógenos aislados por hemocultivo, causantes de Sepsis Neonatal en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en un Hospital de 2º. Nivel en el periodo comprendido entre el 01 Enero 2012 al 31 Diciembre 2013. Mediante una Estadística Descriptiva usando frecuencias simples, proporciones con graficas de barra y de pastel mediante el programa Excel 2008.

### 5.2. Operacionalización de variables.

#### Caso Recién Nacido

**-Definición descriptiva.** Etapa del ser humano que comprende del nacimiento hasta los 28 días de vida extrauterina.

**-Definición operativa.** Se definió como caso a todo recién nacido producto de la concepcion nacido vivo de 25 a 42 semanas de gestación con 0 a 28 días de vida extrauterina admitido al servicio de terapia intensiva neonatal.

**-Tipo de variable.** cualitativa.

**-Medición.** nominal.

**-Unidad de medición.** presente o ausente.

#### Hemocultivo.

**-Definición descriptiva.** Cultivo Microbiano de una muestra de sangre con el objetivo de realizar un diagnostico bacteriológico.

**-Definición Operativa.** Cultivo de una muestra de sangre arterial o venosa, por punción o tomada de catéter.

**-Tipo de variable.** Cualitativa.

**-Medición.** Nominal/Dicotomica.

**-Unidad de Medición.** Positivo o negativo.

### **Tinción de Gram**

**-Definición Descriptiva.** Método de tinción utilizado para teñir paredes bacterianas, que permite diferenciar los dos grandes grupos bacterianos: las bacterias gram positivas y gram negativas.

**-Definición Operacional.** Técnica de tinción para muestras bacteriológicas.

**-Tipo de Variable.** Cualitativa.

**-Medición.** Nominal/Dicotomica.

**-Unidad de medición.** Positivo o negativo.

## **6. UNIVERSO DE TRABAJO Y MUESTRA**

### **6.1. Población de estudio.**

Recién nacidos ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales con toma de hemocultivo durante su estancia, en el Hospital General Ecatepec “Dr. José María Rodríguez” en el periodo comprendido entre el 01 de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2013.

### **6.2 Muestra.**

Total de Hemocultivos tomados correspondientes a los pacientes seleccionados por el estudio en el periodo determinado.

## **7. CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **7.1 Criterios de inclusión:**

- Recién nacidos ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales sin distinción de patología en el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2013.
- Recién nacidos con toma de hemocultivo con reporte de laboratorio, durante su estancia hospitalaria.
- Recién Nacidos procedentes de nuestra unidad hospitalaria.

### **7.2. Criterios de exclusión:**

- Recién nacido sin hemocultivo tomado.
- Recién nacido ingresado a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales antes de la fecha establecida para el estudio.

### **7.3 Criterios de Eliminación**

- Hemocultivos sin reporte de laboratorio

## **8. DESARROLLO DEL PROYECTO**

Se genera un listado de pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, en el periodo comprendido entre el 1 de enero 2012 al 31 de Diciembre del 2013, identificando los que cumplen con los criterios de selección, con revisión de reporte de Hemocultivos aplicando instrumento de recolección de datos y procesamiento de resultados.

## **9. DISEÑO DE ANÁLISIS**

Se utilizara para el análisis estadística descriptiva usando frecuencias simples, proporciones con graficas de barra y de pastel mediante el programa Excel 2008.

## **10. IMPLICACIONES ÉTICAS**

El presente estudio se apega al manual de buenas prácticas clínicas y se inscribe dentro de la normativa en relación a la investigación en seres humanos de la coordinación de investigación en salud como a las disposiciones contenidas en el código sanitario en materia de investigación de acuerdo a la Declaración de Helsinki (1964) y sus modificaciones Tokio (1995), Venecia (1983) y Hong Kong (1989).

Nuestro objetivo es la revisión de reportes de laboratorio, no se realizara ninguna maniobra invasiva, por lo tanto se apega a lo establecido en la *Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos*, artículo 4o. Publicado en el *Diario Oficial de la Federación*, el día 6 de abril de 1990.

La realización del proyecto se trata de un estudio descriptivo que requiere el análisis de los reportes de laboratorio expediente clínico, cumpliendo los criterios de inclusión establecidos respetándose la confidencialidad de los pacientes.

La aplicación del proyecto se apega a las disposiciones en materia de investigación dispuestos por la Ley General de salud y aprobacion favorable del comité de etica del Hospital general de Ecatepec “Dr. Jose Maria Rodriguez”.

El reporte de los resultados respeta la confidencialidad y autonomía de los pacientes.

## **11. ORGANIZACIÓN**

El proyecto se realizo por un solo investigador con el apoyo en logística de asesores en la institución y colaboración de los reportes de laboratorio.

## **12. PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO**

Para este estudio no se cuenta con presupuesto institucional, es autofinanciado por el investigador.

### 13. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se reportaron 176 ingresos a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de nuestra unidad hospitalaria, de los cuales 134 pacientes cuentan con algún reporte de Hemocultivo. Figura 1. Del total de los pacientes con hemocultivo tomados se encontró un predominio de sexo masculino del 61%, frente al femenino con representado por un 39%, como se puede observar en la Figura 2.

Se realizaron un total de 434 hemocultivos en Recién Nacidos ingresados a la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal del período comprendido entre el 01 enero de 2012 al 31 diciembre del 2013 en el Hospital General de Ecatepec “Dr. Jose Maria Rodriguez”; de los cuales se encontraron sin desarrollo microbiológico 316 (73%), y 118 resultaron positivos lo que equivale al 27% (Figura 3).

En los 434 hemocultivos tomados se aislaron un total de 20 agentes patógenos, de los cuales se dividieron en tres grupos de acuerdo a su origen. Tabla 1

Del total de hemocultivos tomados, la mayoría se reportó positivos para cocos gram positivos con un total de 83/118 equivalente a 70%, seguido de bacilos Gram negativos con un total de 22/118 equivalente a 19% y levaduras con un total de 13/118 equivalente a 11%. Figura 4

Los gérmenes gram positivos reportados fueron *Staphylococcus Epidermidis* 34 (41%), *Staphylococcus aureus* 10 (12%), *Staphylococcus coagulasa* negativa 4 (5%), *Staphylococcus lentus* 1 (1%), *Staphylococcus hominis* 9 (11%), *Staphylococcus lugdunensis* 3 (4%), *Staphylococcus xilosus* 1 (1%), *Staphylococcus capitis* 1 (1%), *Enterobacter cloacae* 7 (8%), *Enterobacter aerogenes* 1 (1%), *Micrococcus ssp* 1 (1%) y *Aerococcus viridians* 1 (1%), *Staphylococcus haemolyticus* 9 (11%), *Streptococcus mitis* 1 (1%). Figura 5

Los gérmenes Gram negativos reportados fueron *Klebsiella Pneumoniae* 16 (73%), *Pseudomonas Aeruginosa* 2 (9%) y *Klebsiella Oxytoca* 1 (4%), *E. Coli* 2 (9%), *Proteus* 1 (4%). Figura 6

Los agentes patógenos que predominaron en la sepsis neonatal fueron *Staphylococcus Epidermidis* (29%), *Klebsiella Pneumoniae* (14%), así como levaduras (12%), constituyendo los tres principales agentes identificados como se muestra en la tabla. Otros no menos importantes *Staphylococcus Aureus* (8%), *Staphylococcus Haemolyticus* 9 (8%), *Enterobacter Cloacae* (6%), *Staphylococcus Coagulasa Negativa* (4%) y *Pseudomonas Aeruginosa* (3%). Figura 7 Tabla 2

En cuanto a los reportes de sensibilidad y resistencia, se encontro con lo que respecta a cocos Gram Positivos el Staphylococcus Epidermidis, presento una resistencia 98% a la oxacilina, asi como una sensibilidad importante a rifampicina (70.5%), vancomicina (70.5%), cotrimoxazol (41.1%); Staphylococcus Aureus se encontro una resistencia a la oxacilina 83.3%, asi como una sensibilidad a vancomicina (83.3%), rifampicina (83.3% y cotrimoxazol (66.6%),; y Staphylococcus Haemolyticus una resistencia a oxacilina del 100% y sensibilidad a vancomicina (100%) y rifampicina (100%). Tabla 3

Con respecto a los bacilos gram negativos Klebsiella pneumoniae presenta una Resistencia a amoxicilina del 100%, cefuroxima del 75%, Cefotaxima, Cefalotina, Trobamicina del 62.5%; asi como cefotaxima de 37.5% y amikacina 12.5%. Con una sensibilidad mostrada segun los reportes analizados a Piperacilina /tazobactam (100%), Meropenem (100%), Imipenem (100%), cefoxitina (87.5%), amikacina (87.5%) y cefepime (75%); Enterobacter Cloacae con una Resistencia a amoxicilina, piperacilina, ticarcilina, cefalotina, cefotaxima captazidima, ceftazidima, trobamicina al 100%, cefepima (66.6%), ciprofloxacino y amikacina (33.3%); y una sensibilidad reportada a piperacilina /tazobactam (100%), meropenem (100%), imipenem (100%); y Pseudomona aeruginosa la Resistencia a los antibioticos fue de 100% para amoxicilina, piperacilina, ticarcilina, cefoxitina, cefalotina, cefotaxima, ceftazidima, cotrimoxazol y trobamicina; captazidima e imipenem con una resistencia de 50% y una sensibilidad reportada a cefepima (100%) y meropenem (100%). Tabla 4

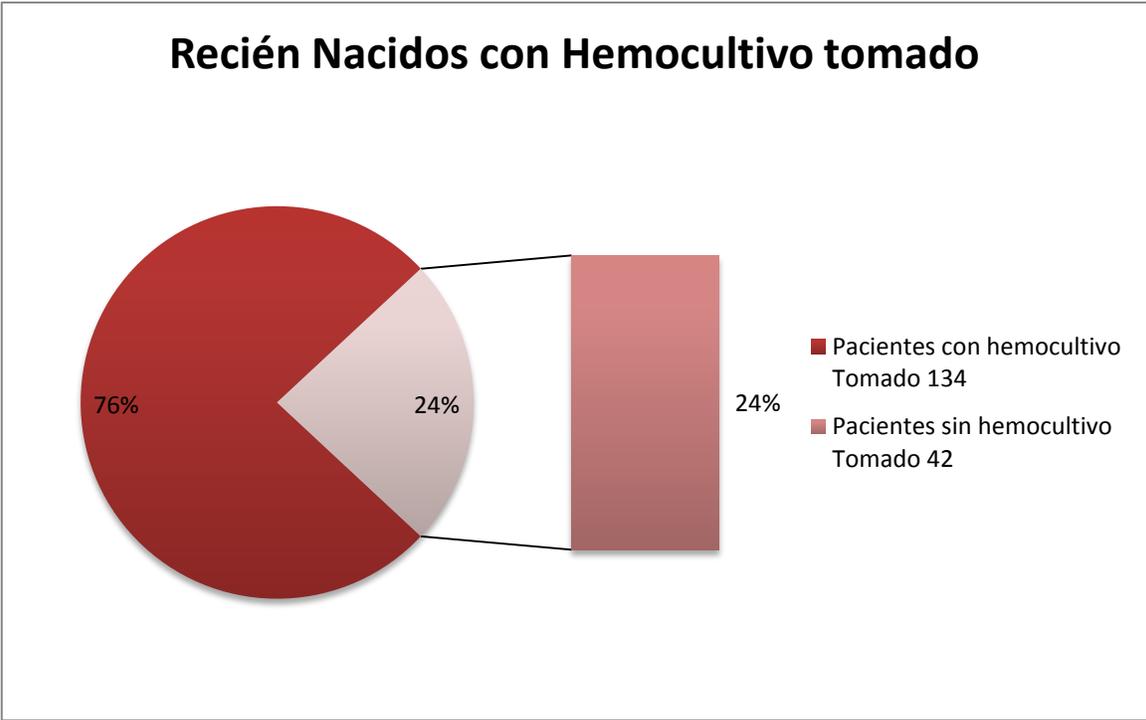


Figura 1. Fuente. Laboratorio/Area de bacteriología

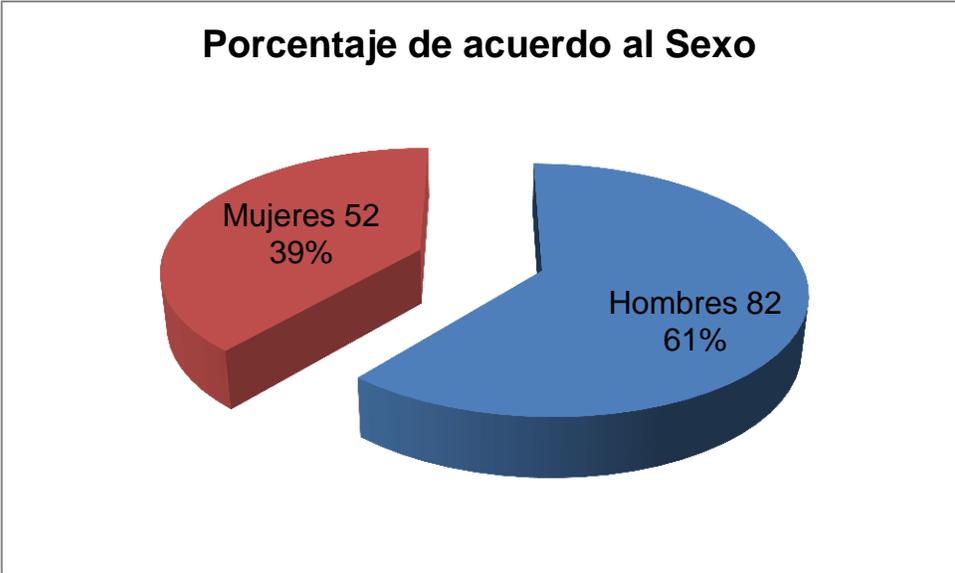
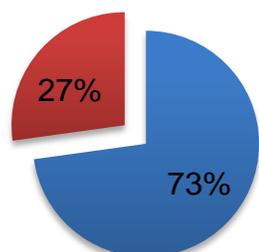


Figura 2 Fuente Archivo Medico

**Hemocultivos tomados durante el período  
comprendido entre 1o de Enero de 2012 a 31 de  
Diciembre de 2013**



- Hemocultivos sin desarrollo microbiano  
316
- Hemocultivos con desarrollo microbiano  
118

Figura 3 Fuente Laboratorio/Área de bacteriología

<b>Agentes causales de cultivos positivos por grupo etiológico</b>		
<b>Cocos grampositivos</b>	<b>Cocos gramnegativos</b>	<b>Levaduras</b>
Staphylococcus Epidermidis	Klebshiella pneumoniae	Candida spp
Staphylococcus aureus	Klebshiella oxytoca	Candida Albicans
Staphylococcus coagulasa negative	Pseudomona Aeruginosa	
Staphylococcus Haemolyticus	Proteus mirabilis	
Staphylococcus lentus	E. Coli	
Staphylococcus hominis		
Staphylococcus lugdunensis		
Staphylococcus xilosus		
Staphylococcus capitis		
Enterobacter cloacae		
Enterobacter aerogenes		
Micrococus ssp		
Aerococus viridians		
Streptococcus mitis		

Tabla 1 Fuente Laboratorio/Área de bacteriología

### Agentes Causales de Cultivos Positivos por agente Etiológico

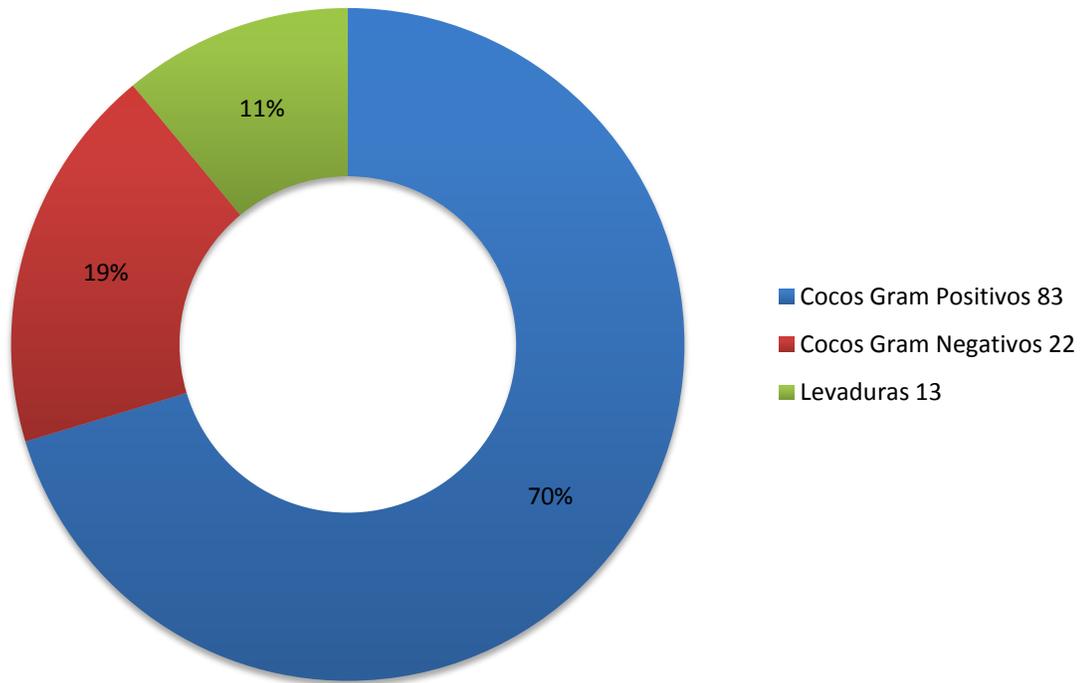


Figura 4 Fuente Laboratorio/Área de bacteriología

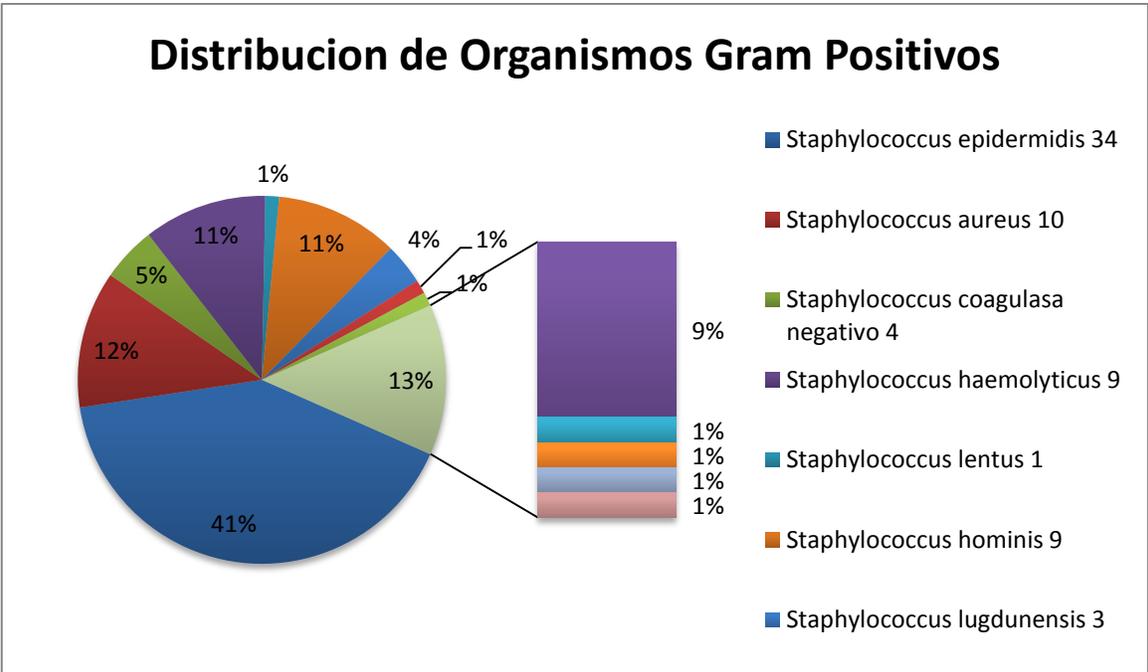


Figura 5. Fuente Laboratorio/Área de bacteriología

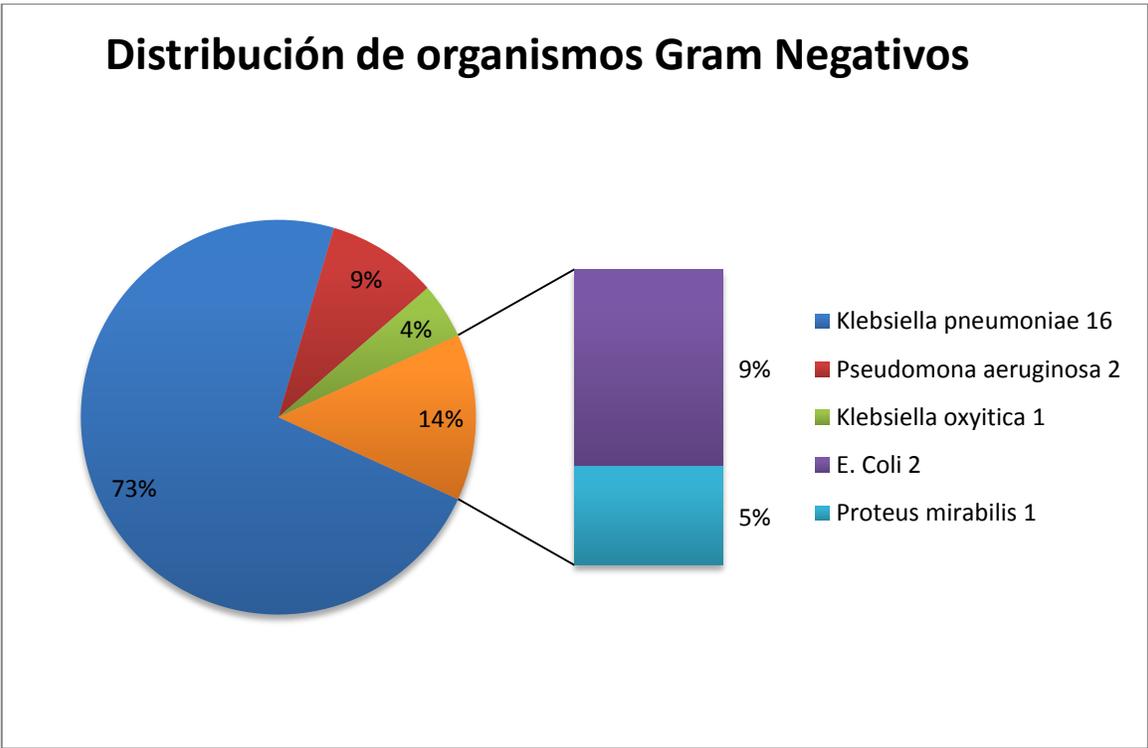


Figura 6 Fuente Laboratorio/Área de bacteriología

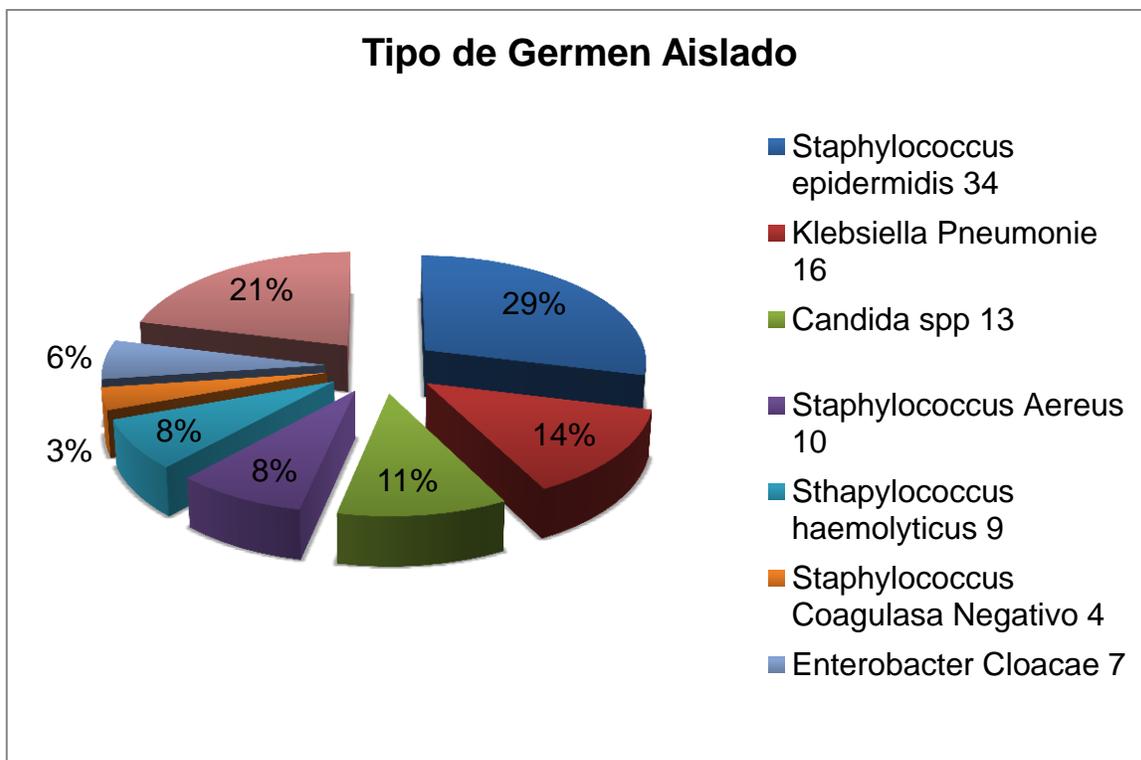


Figura 7 Fuente Laboratorio/Área de bacteriología

Tipo de germen aislado		
	Frecuencia	Porcentaje
<b>Staphylococcus epidermidis</b>	34	29%
<b>Klebsiella pneumonia</b>	16	14%
<b>Candida ssp</b>	13	11%
<b>Staphylococcus aureus</b>	10	8%
<b>Staphylococcus haemolyticus</b>	9	8%
<b>Staphylococcus coagulase negative</b>	4	3%
<b>Enterobacter cloacae</b>	7	6%
<b>Pseudomona aeruginosa</b>	2	2%
<b>Otros</b>	23	19%
<b>Total</b>	118	100%

Tabla 2 Fuente Laboratorio/Área de bacteriología

<b>Resistencia y Sensibilidad en Cocos Gram Positivos</b>		
<b>Staphylococcus Epidermidis</b>	Resistencia	Oxacilina 98%
	Sensibilidad	Rifampicina 70.5% Vancomicina 70.5% Cotrimoxazol 41%
<b>Staphylococcus Aureus</b>	Resistencia	Oxacilina 83.3%
	Sensibilidad	Rifampicina 83.3% Vancomicina 83.3% Cotrimoxazol 66.6%
<b>Staphylococcus Haemolyticus</b>	Resistencia	Oxacilina 100%
	Sensibilidad	Rifampicina 100% Vancomicina 100%

Tabla 3. Fuente Laboratorio/Área de bacteriología

<b>Resistencia y Sensibilidad en Bacilos Gram Negativos</b>		
<b>Klebsiella Pneumoniae</b>	Resistencia	Amoxicilina 100% Cefuroxima 75% Ceftazidima 62.5% Cefalotina 62.5% Trobamicina 62.5%
	Sensibilidad	Piperacilina/Tazobactam 100% Imipenem 100% Meropenem 100% cefoxitina 87.5% amikacina 87.5% cefepime 75%
<b>Enterobacter Cloacae</b>	Resistencia	amoxicilina, piperacilina, ticarcilina, cefalotina, cefotaxima caftazidima, ceftazidima, trobamicina 100% cefepima 66.6%, ciprofloxacino, amikacina (33.3%)
	Sensibilidad	piperacilina /Tazobactam 100% meropenem 100% imipenem 100%
<b>Pseudomona Aeruginosa</b>	Resistencia	amoxicilina, piperacilina, ticarcilina, cefoxitina, cefalotina, cefotaxima, ceftazidima, cotrimoxazol y trobamicina 100% caftazidima e imipenem 50%
	Sensibilidad	cefepima 100% y meropenem 100% Oxacilina 100%

Tabla 4 Fuente Laboratorio/Área de bacteriología

## 14. DISCUSION Y ANALISIS

La sepsis neonatal sigue siendo una de las principales causas de morbimortalidad neonatal, siendo la segunda causa de mortalidad neonatal en Mexico, solo despues de las malformaciones cardiacas. Esta infeccion conlleva, ademas, graves secuelas en diferentes organos y particularmente en el Sistema nervioso Central de los recién nacidos.

Durante el periodo de estudio de 01 Enero del 2012 al 31 diciembre del 2013 se presentaron 176 se presentaron ingresos a nuestra Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, de los cuales 134 recién nacidos requirieron en algun momento de su estancia la toma de hemocultivo.

En este periodo de estudio se analizaron los reportes de hemocultivos tomados, en 27% de ellos se identifico el agente causal de sepsis neonatal, superior a la tendencia reportada en la literatura que establecen ciertos estudios de confirmacion bacteriologica ubicada entre el 15 y 19.1%.

La mayoría de los casos de sepsis neonatal se reportaron en pacientes del sexo masculino, similar a lo reportado por otras publicaciones reportandose hasta en un 58.9% en pacientes del sexo masculino.

En los ultimos años los microorganismos aislados en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales ha tenido un viraje epidemiologico mostrando un aumento en la proporcion de organismos gram positivos con una prevalencia de hasta 70%. Los organismos Gram negativos ocupan menos del 25% según la literatura. Dichos datos concuerdan con los resultados de nuestro estudio donde se encontro una prevalencia de organismos gram positivos en un 83%, seguido de bacilos gram negativos con una prevalencia de 19%.

Un problema emergente que concuerda con estudios similares realizados en otras instituciones asi como a nivel mundial es la presencia de candida sp entre los principales agentes causales de sepsis, con una prevalencia de entre el 6 y 12.5% similar a la encontrada en nuestro estudio (11%), con tasas de mortalidad asociada reportada por algunos estudios hasta en un 60%. La frecuencia observada se asocia a factores predisponentes, como el bajo peso, prematurez, estancia hospitalaria prolongada, cateteres centrales, asi como uso de nutriciones Parenterales y el uso de antibioticos de amplio espectro que favorece el aumento delas invasiones fungicas invasivas.

En este estudio entre los microorganismos aislados en los hemocultivos Staphylococcus Epidermidis se identifico en 29% de los reportes, seguido de Klebsiella Pneumoniae 14% y levaduras en un 11%; estableciendose como los

tres principales agentes identificados. Estos datos recolectados difieren de otras unidades hospitalarias de nuestro país donde varía de manera importante: INP: *Klebsiella Pneumoniae* (38.8%), *Staphylococcus Coagulasa negativa* (20.2%), *E. Coli* (13.2%); Hospital Español: *Staphylococcus Coagulasa negativa* (44.6%) *Enterococcus sp* (13.2%), *Pseudomona Aeruginosa* (10.5%); Nuevo Leon: *Staphylococcus Epidermidis* (24%), *E. Coli* (15%) y *Klebsiella Pneumoniae* (12%) y Guadalajara: *Staphylococcus Epidermidis* (51.4%), *Staphylococcus Aureus* (13%) levaduras (24%). Esta variabilidad está justificada por diversos factores difíciles de controlar tales como: mecanismo de recolección de datos, población en estudio, procesos organizacionales de cada nivel de atención, así como los recursos utilizados para la prevención control y detección de infecciones. De ahí la importancia del conocimiento de los agentes predominantes en cada unidad hospitalaria para establecer una mejora en la calidad de atención, así como para brindar un tratamiento antibiótico dirigido a la susceptibilidad de nuestro perfil epidemiológico.

En cuanto a la emergencia de cepas de resistencia específica o de multiresistencia, esta se ha incrementado en fechas recientes en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, asociado a la baja confirmación microbiológica lo cual hace más difícil para el clínico la selección de manejo empírico en aquellos pacientes con sospecha de sepsis, así como el riesgo de emergencia de cepas de resistencia. En nuestro estudio se mostró una resistencia del 98-100% a oxacilina, sin embargo con sensibilidad conservada a vancomicina entre 70.5-100%; cabe señalar que *Klebsiella Pneumoniae* mostró una proporción alta de resistencia cefuroxima, cefatazidima, trovamicina y cefotaxima, atribuible quizás al uso inadecuado de esquemas de antibióticos.

La importancia de estos estudios radica en el Proyecto de la Norma oficial mexicana (PROY NM045-SSA2-2005), cada unidad hospitalaria debe conocer las infecciones más frecuentes.

## 15. CONCLUSIONES

Los resultados de este trabajo nos muestra cuales son los agentes causales mas comunes en nuestra Unidad de Cuidados Intensivos neonatales y se enfatiza en la necesidad de realizar vigilancia epidemiologica en los hospitales de nuestro pais, con el fin de identificar los agentes causales de sepsis neonatal, asi como las tendencias y cambios que ocurren a traves de tiempo; lo cual permitira establecer tratamientos empiricos y disminuir el riesgo de brotes por bacterias resistentes que contribuyen a la falla terapeutica.

En nuestro estudio se muestra un claro predominio de los gérmenes gram positivos, sin embargo, con una prevalencia importante de Kleibshiella Pneumonie (germen gram negativo) y un problema emergente con respecto a hongos oportunistas. Se mostro una resistencia especifica a oxacilina, en gérmenes gram positivos, así como una multiresistencia asociada a Kleibshiella Pneumoniae atribuible quizás al uso inadecuado de esquemas de antibióticos.

Es responsabilidad del personal encargado del cuidado de los neonatos, la prevencion y mejoria de las tecnicas, tanto de manejo de vías como te toma de muestras. Con el fin de generar un cambio gradual, el cual garantizara la reduccion de días de estancia hospitalaria, disminucion de costos y principalmente mejoria en el pronostico y calidad de vida que favorezca un desarrollo infantil normal en cuaquiera de sus etapas posteriores.

## 16. REFERENCIAS

1. Coronell W, Pérez C, Gerrero C, Bustamante H. Sepsis Neonatal artículo de Revision. Revista de enfermedades infecciosas en Pediatría 2009; XXIII (90)
2. Coto Cotallo G.D., Ibañez Fernandez A. Protocolo Diagnostico-Terapeutico de la Sepsis Neonatal. Boletín de la Sociedad de Asturias, Cantabria, Castilla y León. 2006; 46, Supl.
3. Ramírez-Valdivia JM, Perez-Molina JJ, Villaseñor Sierra A, Troyo Sanromán R, Gómez-Ruiz LM, Farfán-Covarrubias JL . Factores de Riesgo Asociados a Infección Nosocomial. Revista Medica Instituto Mexicano del Seguro Social 2009; 47 (5) 489-492.
4. Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath PT. Neonatal sepsis: an international perspective. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2005 ;90;220-224
5. Saltigeral Simental P., Valenzuela Flores A MC., Avendaño Barroeta E., Plascencia Inclán S., Martínez Nogues D., Agentes causales de sepsis neonatal temprana y tardía: una revisión de diez años en el “Hospital Infantil Privado” Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría 2007; XX (80): 99-105
6. Richard A. Polin, MD and the COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial sepsis. PEDIATRICS 2012;129, (5)
7. Gutierrez Muñoz VH, Gutierrez Muñoz J, Rosas Barrientos V. Factores de Riesgo en Sepsis Neonatal en un Hospital de tercer nivel en la Ciudad de México. Revista de Especialidades Medico-Quirurgicas 2005; 10 (2) :21-24
8. Khalid N. Haque, FRCP (Lond, Edin, Ire), FRCPCH. Definitions of bloodstream infection in the newborn. Pediatr Crit Care Med 2005; 6(3): 45-49
9. Coronell R. W, Rojas J., Escamilla Gil MI, Manotas A MC, Sánchez MA S. Infección Nosocomial en Unidades de Cuidados Intensivos neonatales. CCAP 9 (3)
10. Neria-Maguey E, López-Enríquez C, Botas-Soto I. tendencias de bacteremias en la unidad de cuidados neonatales de un hospital privado:2003-2006. **An Med (Mex)** 2010; 55 (2): 60-65
11. Sanchez Guzman S, Sanchez Guzman I, Cultivos Positivos y su Relacion con Sepsis Neonatal en Unidad de Cuidados Intensivos en Hospital de Guadalajara, Mexico. Hipoc Rev Med. 2011; 24:05-11.

12. Nava Salgado DA, Escobar Rojas V. Ruptura prematura de membranas y sepsis en recién nacidos de término. *Revista Mexicana de pediatría* 2009; 76(5): 205-208
13. González Velázquez J, González Cejudo MN, Pardo Morales RV. Infecciones nosocomiales relacionadas a catéter central *Arch Inv Mat Inf* 2012;IV(1):33-38
14. Penagos Paniagua MJ, Berron Perez RD, Garcia Cruz ML, Zaragoza Benitez JM. El sistema Inmune del Recien Nacido. *Rev. Alergia Asma e inmunologia pediatricas*. 2003;12 (2): 63-68.
15. Taeusch H.W., *Tratado de Neonatología Avery*. España. 2001
16. Vizcarra Munguia VL, Anaya Gonzalez L, Villareal Treviño P, Cuello Garcia Carlos. Factores de Riesgo Asociados a Infeccion Nosocomial en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales. *Rev. CONAMED* 2011, 16 (1): 11-21
17. Avila-Figueroa, Cashat Cruz M, Aranda Patron E, Leon AR, Justiniani N, Perez Ricardez L, Avila Cortes F, Castelan M, Becerril R, Herrera EL, Prevalencia de Infecciones Nosocomiales en niños: encuesta de 21 Hospitales en Mexico. 1999; 41 (1)
18. Brill R, MD, Goldstein B. Pediatric sepsis definitions: Past, present, and future. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6 (3) S6-s7
19. González-López M, Gómez-Robles C, Espinosa-Fernández MG, Rodríguez-Vives MA. Sepsis de transmisión nosocomial en el recién nacido. *Revista Médica Digital* 2013; 1 (2) Número Extraordinario 1. Sepsis Neonatales 2
20. Orfali JL. Sepsis Neonatal. Nuevas Estrategias Terapeuticas. *Rev Ped Electr* 2004;1 (1)
21. Coria Lorenzo JJ, Revilla Estivil NF, Soto Romero IE, Saavedra Barrios MA, Gadea Alvarez T. Epidemiología de las infecciones nosocomiales neonatales, en un hospital de especialidades pediátricas de la ciudad de México (Revisión de 3 años). *Rev perinatol Reprod Hum* 2000; 14 (3): 151-159
22. Rincón Ricote MI, Dans FM, Sancha Naranjo M , Omeñaca Teres F, González González A. Corioamnioitis Histologica y Morbimortalidad Neonatal: Aproximacion al Síndrome de Respuesta Inflamatoria Fetal. *Revista Chilena Obstret Ginecol* 2010; 75(3): 172 – 178
23. González MA, Caraballo MA, Guerrero SA, Montenegro SO. Sepsis neonatal y Prematurez. *Revista de Posgrado de la Via Catedra de Medicina*. 2006; 160: 22-28

24. mesquita M, Avalos S, Godoy L, Alvarez E. Valor Predictivo del hemograma en la sepsis neonatal. *Pediatr (Asuncion)* 2011; 38 (1):23-30
25. Villegas Silva R, Muro Flores R, Garduño Espinoza J, Cuevas ML, Madrigal Muñoz Olivia, Estrada Flores JV, garcia HJ. Diagnostico Etiologico de Sepsis neonatal basado en factores de riesgo e índices hematológicos. *Rev Enfermedades Infecciosas y Microbiologia*. 2008; 28 (2) 51-59
26. Espinoza Fernandez MG, Rodriguez Vives MA, Gonzalez Lopez M, Gomez Robles C. Terapeutica Antimicrobiana en Neonatologia. *Rev Med Dig*. 2013; 1(2)
27. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Principles and Procedures for Blood Cultures. Approved Guidelines. CLSI document. Clinical and Laboratory Standars Institute. Wayne. Pennsylvania. USA. 2007